

# Framtidens kemikaliekontroll

Hantering av kombinationseffekter  
och gruppvis bedömning av ämnen

*Betänkande av Utredningen om Kombinationseffekter  
och gruppvis hantering av ämnen*

*Stockholm 2019*



---

STATENS OFFENTLIGA  
UTREDNINGAR

---

**SOU 2019:45**

SOU och Ds kan köpas från Norstedts Juridiks kundservice.  
Beställningsadress: Norstedts Juridik, Kundservice, 106 47 Stockholm  
Ordertelefon: 08-598 191 90  
E-post: kundservice@nj.se  
Webbadress: [www.nj.se/offentligapublikationer](http://www.nj.se/offentligapublikationer)

För remissutsändningar av SOU och Ds svarar Norstedts Juridik AB  
på uppdrag av Regeringskansliets förvaltningsavdelning.

*Svara på remiss – hur och varför*

*Statsrådsberedningen, SB PM 2003:2 (reviderad 2009-05-02).*

En kort handledning för dem som ska svara på remiss.

Häftet är gratis och kan laddas ner som pdf från eller beställas på [regeringen.se/remisser](http://regeringen.se/remisser)

Layout: Kommittéservice, Regeringskansliet

Omslag: Elanders Sverige AB

Tryck: Elanders Sverige AB, Stockholm 2019

ISBN 978-91-38-24975-8

ISSN 0375-250X

# Till Miljö- och klimatminister Isabella Lövin

Den 29 mars 2018 beslutade regeringen att tillsätta en utredning om hur gruppvis hanteringen av farliga kemikalier kan förbättras, och hur kombinationseffekter kan beaktas i regulatorisk riskbedömning (dir. 2018:25). Den då ansvarige ministern, Karolina Skog, beslutade samma dag att ge professor Christina Rudén, Stockholms universitet, uppdraget som särskild utredare.

Kort därefter knöts följande personer till utredningen och har under hela perioden utgjort dess expertgrupp:

1. Professor Thomas Backhaus, miljöforskare, Göteborgs universitet
2. Per Bergman, jurist och tidigare chef för juridiska enheten på Kemikalieinspektionen
3. Dr Michael Faust, miljöforskare och oberoende miljökonsult
4. Dr Linda Molander, toxikolog, Folkhälsomyndigheten
5. Dr Daniel Slunge, nationalekonom, Göteborgs universitet.

Utredningen har också fått värdefulla bidrag från följande experter: professor Gunnar Johansson, Karolinska Institutet, Jan Hammar tidigare vice generaldirektör för Kemikalieinspektionen, professor Andreas Kortenkamp, Brunel University i London, Rolf Altenburger, Helmholtz Center for Environmental research i Tyskland, och seniorprofessor Åke Bergman, Stockholms universitet. Vi tackar också särskilt professor Jonathan Martin och Henrik Hamrén, båda från Stockholms universitet, som har varit behjälpliga med språkgranskning.

Vi vill också tacka alla intressenter som vi har varit i kontakt med under utredningens gång och som på olika sätt bidragit med värdefulla synpunkter.

Utredningen överlämnar härmed SOU 2019:45 *Framtidens kemikaliekontroll – Hantering av kombinationseffekter och gruppvis bedömning av ämnen*, till Miljö- och klimatministern.

Betänkandet har skrivits i nära samarbete mellan den särskilda utredaren och expertgruppen. Därför används ordet ”vi” i texten. Men som särskild utredare är jag ensamt ansvarig för innehållet.

Utredningen är härmed avslutad.

Stockholm oktober 2019

Christina Rudén

# Innehåll

<b>Akronymer och förkortningar .....</b>	<b>11</b>
<b>Sammanfattning .....</b>	<b>19</b>
<b>1 Utredningens uppdrag .....</b>	<b>27</b>
<b>2 Introduktion.....</b>	<b>29</b>
2.1 Bakgrund .....	29
2.2 Vad menar vi med ”blandningar”? .....	31
2.3 Varför är det nödvändigt att bedöma risker med blandningar? .....	35
2.4 Vad menar vi med att gruppera kemikalier? .....	37
2.5 Varför är det nödvändigt att hantera kemikalier i grupper? .....	39
<b>3 Lagstiftning och policydokument.....</b>	<b>41</b>
3.1 Genomgångens omfattning.....	41
3.2 Policy-utveckling på global nivå .....	42
3.3 Allmänna principer för riskhantering .....	44
3.4 EU:s policy-initiativ.....	46
3.5 EU:s lagstiftning .....	48
3.5.1 Typer av EU-lagstiftning och utrymmet för nationell lagstiftning.....	48
3.5.2 Ämnes-orienterad lagstiftning.....	50
3.5.3 Utsläpps-orienterad lagstiftning.....	60

3.5.4	Recipient-orienterad lagstiftning .....	62
3.6	Svensk policy-utveckling och lagstiftning .....	67
3.7	Sammanfattning och allmänna slutsatser .....	68
<b>4</b>	<b>Riskbedömning av kemikalieblandningar .....</b>	<b>73</b>
4.1	Avgränsningar för litteraturgenomgången.....	73
4.2	Viktiga publikationer.....	74
4.3	Centrala ord och begrepp .....	76
4.3.1	Skillnader och likheter mellan riskbedömningar av enskilda ämnen och blandningar.....	76
4.4	Det vetenskapliga kunskapsläget .....	80
4.4.1	Farobedömning av blandningar.....	80
4.4.2	Exponeringsbedömning av blandningar .....	86
4.4.3	Riskbedömning av blandningar .....	89
4.4.4	Prioritering av blandningar och dess komponenter .....	93
4.4.5	MAF-alternativet – hantering av blandningar inom ramen för bedömningar av enskilda ämnen.....	95
4.5	Regulatorisk tillämpning.....	97
4.5.1	Avsiktligt tillverkade blandningar .....	97
4.5.2	Oavsiktligt uppkomna blandningar .....	99
4.6	Sammanfattning av utvecklingen inom forskning och regulatorisk tillämpning under de senaste 10 åren .....	101
4.7	Slutsatser från litteraturgenomgången .....	103
<b>5</b>	<b>Gruppvis hantering av kemikalier.....</b>	<b>105</b>
5.1	Avgränsningar för litteraturgenomgången.....	105
5.2	Centrala ord och begrepp .....	105
5.3	Det vetenskapliga kunskapsläget .....	106
5.3.1	Gruppering för att fylla informationsluckor .....	106
5.3.2	Gruppering för riskbedömning av blandningar ..	108

5.3.3	Gruppering för att främja substitution .....	112
5.4	Regulatorisk implementering inom EU .....	114
5.4.1	Gruppering för faroidentifiering och riskhantering inom REACH och CLP .....	115
5.4.2	Gruppering för riskbedömning av blandningar inom EU:s livsmedelslagstiftning .....	125
5.4.3	Gruppering för att främja substitution inom REACH och biocid- och växtskyddsmedelsförordningarna.....	128
5.5	Slutsatser.....	131
<b>6</b>	<b>Våra rekommendationer .....</b>	<b>133</b>
6.1	Inför krav på riskbedömning av blandningar i all kemikalielagstiftning .....	135
6.1.1	Bakgrund .....	136
6.1.2	Rekommendationer .....	137
6.2	Inför ett övergripande europeiskt regelverk för kemiska miljö- och hälsorisker, som tar hänsyn till blandningar av kemikalier som regleras av olika lagstiftningar .....	140
6.2.1	Bakgrund .....	141
6.2.2	Rekommendationer .....	143
6.3	Inför ett ramdirektiv för hälsa med målet att skydda människor från både kemiska och icke-kemiska miljöfaktorer .....	145
6.3.1	Bakgrund .....	146
6.3.2	Rekommendationer .....	147
6.4	Samla information om användning och utsläpp av kemikalier i en central databas.....	149
6.4.1	Bakgrund .....	150
6.4.2	Rekommendationer .....	151
6.5	Upprätta forskningsprogram för ökad kunskap om verkliga exponeringsmönster för kemikalieblandningar ....	153
6.5.1	Bakgrund .....	154
6.5.2	Rekommendationer .....	156

6.6	Inför en fördelningsfaktor ( <i>allocation factor</i> ) för att hantera riskerna med kemiska blandningar .....	158
6.6.1	Bakgrund.....	159
6.6.2	Rekommendationer .....	162
6.7	Inför substitutionsprincipen i all relevant lagstiftning.....	164
6.7.1	Bakgrund.....	164
6.7.2	Rekommendationer .....	166
6.8	Stärk kraven på gruppvis hantering av kemikalier i REACH .....	168
6.8.1	Bakgrund.....	169
6.8.2	Rekommendationer .....	170
6.9	Upprätta ett system för att flagga kemikalier som misstänkt särskilt farliga ämnen inom REACH baserat på gruppvis bedömning och read-across .....	173
6.9.1	Bakgrund.....	173
6.9.2	Rekommendationer .....	175
6.10	Stärk kraven på riskbedömning av blandningar och gruppering i den kommande översynen av ramdirektivet för vatten .....	177
6.10.1	Bakgrund.....	178
6.10.2	Rekommendation.....	180
6.11	Tillsätt en myndighetsövergripande arbetsgrupp för riskbedömning av blandningar .....	183
<b>7</b>	<b>Konsekvensanalys .....</b>	<b>187</b>
7.1	Sammanfattande bedömning .....	187
7.2	Effekter av specifika rekommendationer .....	192
7.2.1	En databas om användning och utsläpp av kemikalier (se 6.4).....	192
7.2.2	Upprätta ett forskningsprogram för verkliga exponeringsmönster för kemiska blandningar (Rek. 6.5) .....	193
7.2.3	Inför en <i>allocation factor</i> för att hantera riskerna med kemiska blandningar (rek. 6.6) .....	194



7.2.4	Upprätta ett system för att flagga kemikalier som misstänkt farliga ämnen (SVHC) inom REACH baserat på gruppvis bedömning och read-across (rek. 6.9).....	196
7.2.5	Tillsätt en myndighetsövergripande arbetsgrupp för riskbedömning av blandningar (rek. 6.11).....	197
7.3	Andra konsekvenser .....	197
7.4	Finansiering av rekommendationerna .....	197
7.5	Alternativa handlingsvägar .....	198
<b>8</b>	<b>Intressentdialoger.....</b>	<b>201</b>
	<b>Referenser .....</b>	<b>205</b>
<b>Bilaga</b>		
Bilaga 1	Kommittédirektiv 2018:25 .....	245



# Akronymer och förkortningar

ADI	acceptable daily intake
ADME	absorption, distribution, metabolism and elimination
AEP	aggregate exposure pathway (framework)
AL	(regulatory) acceptable (exposure) level
Anon	Anonymous
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety)
AOEL	acceptable occupational exposure level
AOP	adverse outcome pathway
ARfD	acute reference dose
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA)
BAT	best available techniques
BMAS	Bundesministerium für Arbeit und Soziales (German Federal Ministry of Labour and Social Affairs)
BP	biocidal product
BPA	bisphenol A
BPR	Biocidal Product Regulation (EU No 528/2012)

BPS	bisphenol S
BREF	best available techniques reference (document)
CA	concentration addition
CAD	Chemical Agents Directive (Council Directive 98/24/EC)
CAG	cumulative assessment group (EFSA 2013e)
CARACAL	competent authorities for REACH and CLP
CBA	component based approach
CEFIC	The European Chemical Industry Council
CELEX	Communitatis Europae Lex
ChemSec	International Chemical Secretariat
CLP	Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures (Regulation (EC) 1272/2008)
CMR	carcinogenic, mutagenic, or toxic for reproduction
CoRAP	Community Rolling Action Plan
CSR	chemical safety report.
DDT	dichlordiphenyltrichlorethane
DEBtox	dynamic energy budget (theory)
DNEL	derived no effect level
EAP	Environmental Action Plan (of the EU)
EBM	effect-based monitoring, method, or measure
EC	European Commission
EC50	50 % effect concentration
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
ECHA	European Chemicals Agency

eChemPortal	Global Portal to Information on Chemical Substances (OECD)
EC <sub>x</sub>	x% effect concentration
ED	endocrine disrupter
EDA	effect-directed analysis
EDC	endocrine disrupting chemical
EDC-MixRisk	Integrating epidemiology and experimental biology to improve risk assessment of exposure to mixtures of endocrine disruptive compounds ( <a href="https://edcmixrisk.ki.se">https://edcmixrisk.ki.se</a> )
EEA	European Environment Agency
EFSA	European Food Safety Authority
EHP	(European) Environment and Health Process (WHO)
EIA	Environmental Impact Assessment (Directive 2011/92/EU)
EL	exposure level
ELV	exposure limit value
EMEA	European Medicines Agency
EP	European Parliament
EQS	environmental quality standard
EU	European Union
EUCLEF	The European Union Chemical Legislation Finder (upcoming ECHA online service)
EuroMix	A tiered strategy for the risk assessment of mixtures of multiple chemicals ( <a href="http://www.euromixproject.eu">www.euromixproject.eu</a> )
EUToxRisk	An integrated European 'flagship' program driving mechanism-based toxicity testing and risk assessment for the 21st century ( <a href="http://www.eu-toxrisk.eu/">www.eu-toxrisk.eu/</a> )

EU-TP	European Toxicology Programme (proposed by ANSES and others)
FQPA	Food Quality Protection Act (US Congress 1996)
GHS	Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals
HÄMI	Hälsorelaterad Miljöövervakning (Health-related Environmental Monitoring)
HBM4EU	The European human biomonitoring initiative ( <a href="http://www.hbm4eu.eu">www.hbm4eu.eu</a> )
HE	hygienic effect (Arbetsmiljöverket, AFS 2015:7)
HEG	homogenous exposure group
HELCOM	Helsinki Commission: Baltic Marine Environment Protection Commission
HI	hazard index
IA	independent action
IED	Industrial Emissions Directive (2010/75/EU)
IPCHEM	Information Platform for Chemical Monitoring (JRC))
IPCS	International Programme on Chemical Safety (WHO)
IPPC	Integrated Pollution Prevention and Control (Directive 2010/75/EU)
JRC	Joint Research Centre (of the European Commission)
KEMI	Kemikalieinspektionen (Swedish Chemicals Agency)
LCID	lead component identification methodology (CEFIC 2018)
MAF	mixture allocation factor or mixture assessment factor

MCS	multi-constituent substance (as defined under REACH)
MM	mixed modelling (approach)
MoA	mode of action
MPC	maximum permissible concentration
MRA	mixture risk assessment
MRL	maximum residue level
MSFD	Marine Strategy Framework Directive (2008/56/EC)
msPAF	multi-substance potentially affected fraction of species (De Zwart and Posthuma 2005)
NC	negligible concentration
NOAEL	no-observed adverse effect level
NOEC	no observed effect concentration
NTE	non-toxic environment
NTS	non-target screening
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
OEL	occupational exposure limit
OELV	occupational exposure limit value
OSPAR	Oslo and Paris Commissions: Convention for the Protection of the Marine Environment of the North-East Atlantic
p	page
PAH	poly-aromatic hydrocarbon
PBPK/PD	physiologically-based pharmacokinetics and pharmacodynamics (modelling)
PBT	persistent, bioaccumulative, and toxic
PCB	polychlorinated biphenyl

PCDD	polychlorinated dibenzodioxin
PCDF	polychlorinated dibenzofuran
PEC	predicted environmental concentration
PFAS	per- and polyfluoroalkyl substances
PFOS	perfluorooctane sulfonic acid
PIC	prior informed consent
PNEC	predicted no effect concentration
POD	point of departure
PODI	point of departure index
POP	persistent organic pollutant
PP	pages
PPP	plant protection product
PPPR	Plant Protection Products Regulation (EC No 1107/2009)
QSAR	quantitative structure activity relationship
RAC	Risk Assessment Committee (under REACH)
RBSP	river basin specific pollutant (under the WFD)
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Regulation (EC) No 1907/2006)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Dutch National Institute for Public Health and the Environment)
RMOA	risk management option analysis
Rohs	restriction of the use of certain hazardous sub- stances in electrical and electronic equipment (Directive 2011/65)
RQ	risk quotient
RV	(regulatory) reference value



SAICM	Strategic Approach to International Chemicals Management (UNEP).
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety (of the European Commission)
SDG	sustainable development goal (WHO)
SFS	Svensk författningssamling (Swedish Code of Statutes)
SIN	Substitute It Now! (ChemSec campaign)
SOLUTIONS	Solutions for present and future emerging pollutants in land and water resources management. <a href="http://www.solutions-project.eu">www.solutions-project.eu</a>
SOU	Statens Offentliga Utredningar (Official Reports of the Swedish Government)
SPIN	Substances in Preparations in the Nordic Countries (database)
SVHC	substance of very high concern
SwIM	Swedish Interagency Task Force on Mixture Risk Assessment ( <i>establishment recommended in this report</i> )
TDI	tolerable daily intake
TEF	toxic equivalency factor
TEQ	toxic equivalent quantity
TFEU	Treaty on the Functioning of the European Union
TU	toxic units
TUS	toxic unit summation
UN	United Nations
UNCED	United Nations Conference on Environment and Development
UNEP	United Nations Environment Programme

US EPA	United States Environmental Protection Agency
US NIEHS	United States National Institute of Environmental Health Sciences
US	United States (of America)
USSR	Union of Soviet Socialist Republics
UV	ultraviolet (radiation)
UVCB	materials of unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials (as defined under REACH)
VOC	volatile organic compound
vPvB	very persistent and very bioaccumulative
WFD	Water Framework Directive (2000/60/EC)
WHO	World Health Organization
WMA	whole mixture approach
WMT	whole mixture testing

# Sammanfattning

Det är mer än 50 år sedan den första kemikalielagstiftningen på EU-nivå infördes; 1967 trädde direktivet om farliga ämnen i kraft. Direktivet fastlade regler för klassificering och märkning av kemikalier baserade på deras inneboende farlighet. Under de följande decennierna tillkom fler riskbaserade regler, som också blev föregångarna till REACH-förordningen.

Införandet, tillämpningen och utvecklingen av dessa nya regelverk har över tid bidragit till att minska koncentrationerna av många klassiska gifter i människor och ekosystem i Europa, vilket måste ses som en betydande framgång, och som också bekräftar nyttan av att ha en adekvat kemikalielagstiftning för att långsiktigt skydda människors hälsa och ekosystemen.

Men parallellt med lagstiftningens tillkomst och utveckling har även kemikalieindustrins och samhällets användande av kemikalier utvecklats och växt i snabb takt. Enligt Eurostat används i dag mer än 200 miljoner ton farliga kemikalier per år i Europa, och fler än 22 000 olika kemikalier är registrerade bara i REACH.

Föga överraskande hittar miljöövervakningen fortfarande en blandning av kemikalier i så gott som alla prover som tas från människor eller miljön. Det beror på att det typiska exponeringsscenariot har ändrats under de senaste decennierna – från lokala punktkällor med utsläpp av höga koncentrationer av ett fåtal ämnen, till en diffus exponering för en mängd komplexa och variabla blandningar av olika miljögifter. Var och en ofta i relativt låga koncentrationer.

I denna rapport presenteras elva rekommendationer om hur europeisk kemikaliekontroll kan utvecklas för att bättre hantera denna komplexitet. Förslagen fokuserar på två centrala områden:

1. Riskbedömning och hantering av kemiska blandningar, i syfte att göra kemisk riskbedömning och riskhantering mer relevant för målet att skydda människors hälsa och ekosystemen.

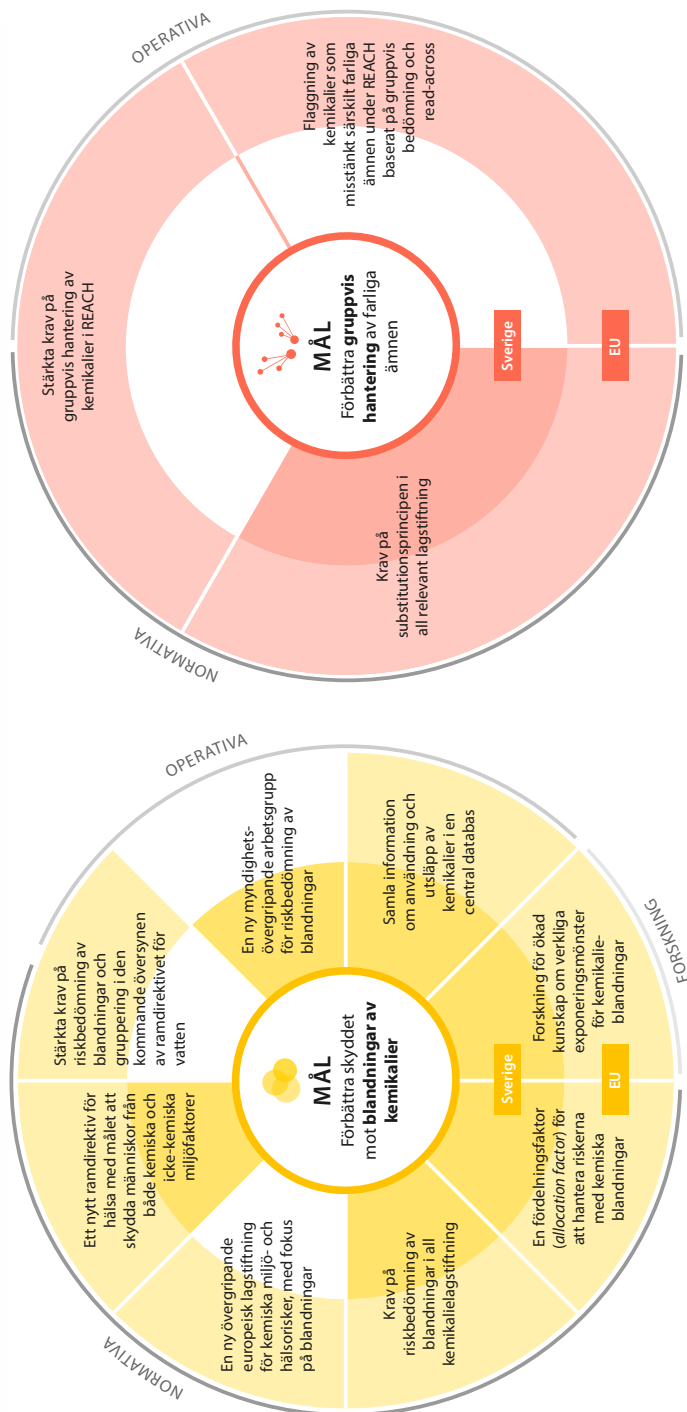
2. Gruppvis utvärdering av kemikalier, för att underlätta identifiering av problematiska ämnen och stödja processen att byta ut farliga kemikalier mot säkrare alternativ.

Kapitel 1 sammanfattar utredningens uppdrag och hur vi arbetat. Kapitel 2 innehåller en bred överblick av frågeställningarna samt förklaringar till centrala begrepp och definitioner. I kapitel 3 sammanfattas relevanta delar av svensk och europeisk kemikalielagstiftning och internationella konventioner. Den vetenskapliga bakgrunden till våra förslag beskrivs därefter i kapitlen 4 och 5. Kapitel 6 innehåller våra elva rekommendationer. Varje rekommendation inleds med en introducerande problembeskrivning. Syftet med detta är att kapitlet ska kunna läsas separat. Kapitel 7 innehåller en konsekvensanalys, och i kapitel 8 ges en översikt över våra interaktioner med avnämare. Sist i rapporten finns referenser och först en lista som förklarar de akronymer och förkortningar som förekommer i texten.

Sammanfattningsvis visar vår analys att det behövs betydande förändringar och förbättringar av det nuvarande systemet för kemikaliekontroll om det ska hålla jämna steg med innovationer i kemikalieanvändningen och utvecklingen inom vetenskapen.

Att regelverket utvecklas parallellt med dessa är en förutsättning för att uppnå det övergripande målet med EU:s kemikalielagstiftning att säkerställa en hög skyddsnivå för hälsa och miljö, och det svenska miljömålet att den totala exponeringen för kemiska ämnen via alla exponeringskällor inte ska vara skadlig för människor eller biologisk mångfald.

Figur 1 Våra elva rekommendationer



Källa: E. Wikander/Azote.

## Förbättra bedömning och hantering av riskerna med kemikalieblandningar

Människor och organismer i miljön utsätts under hela sin livstid för komplexa blandningar av mer eller mindre farliga kemikalier. Den vetenskapliga kunskapen om farorna med dessa blandningar är mycket tydlig: den totala risken med blandningen är vanligtvis större jämfört med om man skulle bedöma kemikalierna en och en i samma koncentration som den har i blandningen.

Att bedöma och hantera kemikalier var och en för sig räcker alltså inte. För att säkerställa en hög skyddsnivå för människors hälsa och miljön måste vi även bedöma riskerna med blandningar av flera olika kemikalier.

I en omfattande rapport om blandningar, som gjordes på uppdrag av EU-kommissionen redan 2009, drogs slutsatsen att ”riskbedöma blandningar (...) är inte bara nödvändigt, utan också genomförbart” (vår översättning). Nu – tio år senare – finns ett ännu större vetenskapligt stöd för denna slutsats. Behovet av att förbättra hanteringen av blandningar har också lyfts fram i flera policydokument, såsom EU-kommissionens kommunikation om blandningar (2012), EU:s strategi för hormonstörande kemikalier (EC 2018a), EU:s sjunde miljöhandlingsprogram och det svenska miljö kvalitetsmålet *en giftfri miljö*.

Det finns numera även en generell och allmänt accepterad modell för riskbedömning av blandningar: *concentration addition*. Flera av EU:s vägledningsdokument refererar till denna modell och förklarar hur den kan användas för olika typer av blandningar. Dock hanteras blandningar fortfarande osystematiskt i EU:s olika kemikalielagstiftningar, och en övergripande vägledning saknas.

För att säkerställa en hög skyddsnivå för människor och miljön krävs, enligt vår analys, samordnade åtgärder på olika nivåer och inom olika delar av regelsystemet. I denna rapport beskrivs övergripande de nödvändiga komponenterna i ett enhetligt system för regulatorisk riskbedömning och hantering av kemikalieblandningar:

Att *införa tydliga juridiska krav på riskbedömning av blandningar i alla relevanta delar av kemikalielagstiftningen inom EU* är en oundgänglig förutsättning för att komma framåt. Utan en sådan bestämmelse kan de behöriga myndigheterna inte förväntas avsätta tid och resurser åt frågan (rekommendation 6.1).

Dessutom är det nödvändigt att *införa nya paragrafer som knyter samman olika delar av EU-reglerna*. Utan sådana regler går det

inte att hantera blandningar av olika kemikalier som i dag hanteras av separata regler (rekommendationerna 6.2 och 6.3).

Varje införande av nya normativa krav måste kombineras med en tydlig tidplan för utvecklandet av vägledning för implementering. Erfarenheter visar att utan sådana tidsramar riskerar det att ta mycket lång tid innan nya regler kan börja tillämpas (se 4.5.2).

Att identifiera och testa alla tänkbara kemikalieblandningar är i praktiken omöjligt. Därför behövs prediktiva modeller, som kan användas regulatoriskt för att förutspå både samexponering och blandningstoxicitet. Obefintliga eller otillräckliga data om produktionsvolymer, användningsmönster, utsläpp och exponeringsmönster för enskilda kemikalier utgör i dagsläget dock ett reellt hinder för att kunna utveckla sådana modeller.

Det är därför nödvändigt att *samla information om användning och utsläpp av kemikalier i en heltäckande och offentligt tillgänglig databas, som omfattar hela EU* (rekommendation 6.4).

Forskning är en annan viktig komponent i en strategi för bättre hantering av blandningar. Vi vill dock betona att försiktighetsprincipen är en grundläggande princip i EU:s kemikaliekontroll och att beslut om åtgärder därmed kan fattas även om kunskapen är ofullständig. En stor mängd tillförlitliga och relevanta forskningsresultat finns redan tillgängliga. För att kunna prioritera särskilt problematiska blandningar för åtgärder finns det icke desto mindre ett tydligt behov av ett *omfattande forskningsprogram om verkliga exponeringsmönster för kemiska blandningar* (rekommendation 6.5). Vidareutveckling av prediktiva modeller för samexponering, och övervakningsbaserade retrospektiva analyser av typiska exponeringsmönster för blandningar, bör integreras i ett sådant forskningsprogram.

Att införa ett standardantagande som möjliggör hantering av blandningar inom ramen för hanteringen av enskilda ämnen (se 4.4.5) är ytterligare en viktig komponent i ett utvecklat regelverk. Om det saknas data för att kunna bedöma faktisk samexponering bör bedömningen i stället baseras på ett standardscenario, i form av en *”fördelningsfaktor” (mixture allocation factor, MAF)*. Enligt ett sådant scenario får utsläppen av varje enskild kemikalie endast utgöra högst 10 procent av den totala tolerabla exponeringsnivån (en så kallad *risk cup*) (rekommendation 6.6). Om denna nivå överskrids bör det leda till krav på att antingen förfina riskbedömningen eller systematiskt leta efter mindre riskfyllda alternativ (substitution).

Den kommande översynen av *Vattendirektivet* utgör en specifik möjlighet att förbättra hanteringen av blandningar i europeiska vattendrag (Rekommendation 6.10).

Slutligen föreslår vi att det inrättas *en svensk myndighetsövergripande arbetsgrupp* (rekommendation 6.11). Denna arbetsgrupp bör få ansvaret att utveckla system och processer som möjliggör överföring av data och kunskap mellan olika lagstiftningar och myndigheter. Arbetet inleds således på nationell nivå, men de kunskaper och erfarenheter som detta genererar kan sedan användas för att bereda väg för en liknande utveckling på EU-nivå.

### **Öka användningen av gruppvis hantering av kemikalier för att enklare identifiera och byta ut problematiska ämnen**

Att organisera kemikalier i väldefinierade grupper kan bidra till att minska komplexiteten i regulatorisk riskbedömning och riskhantering. I synnerhet skulle en systematisk gruppering av ämnen för bedömning och utvärdering underlätta för en effektivare tillämpning av substitutionsprincipen samt minimera risken för så kallad "falsk substitution".

Substitutionsprincipen är i dag ofullständigt och osystematiskt införd i de olika delarna av regelverket. *Ett systematiskt och konsistent införande av substitutionsprincipen i alla delar av kemikalielagstiftningen* är därför en viktig åtgärd. En sådan övergripande regel behövs för kontinuerlig riskminskning och för att undvika "falsk substitution" för alla typer av ämnen (rekommendation 6.7). Sådana tydliga juridiska krav är också viktiga för att tillsynsmyndigheterna ska kunna avsätta resurser.

De allra flesta kemikalier på den europeiska marknaden regleras av REACH-förordningen. Rekommendation (6.8) syftar därför till att *öka användningen av gruppering som ett verktyg för riskbedömning och riskhantering enligt REACH*. Detta skulle göra det möjligt för myndigheter att hantera alla ämnen, optimera datagenerering och datautvärdering (och minimera användningen av djurförsök), och även underlätta riskhanteringsåtgärder för problematiska ämnen.

En annan fördel är att *problematiska ämnen kan identifieras mer effektivt med hjälp av gruppering och read-across* (rekommendation 6.9).



Vi rekommenderar särskilt att införa möjligheten att flagga kemikalier som, baserat på en gruppvis bedömning och read-across, misstänks vara särskilt farliga. En sådan flaggning skulle kunna leda till riktade insatser för att generera nya data och processer för att byta ut kemikalier mot mindre problematiska kemikalieklasser, samt till ökat och bättre genomförande av adekvata riskhanteringsåtgärder.

Vi betonar också vikten av att offentliggöra information om flaggningen och de data den baseras på och genererar. Sådan data bör särskilt spridas till nedströmsanvändare, som stöd för en bättre praktisk tillämpning av substitutionsprincipen.



# 1 Utredningens uppdrag

Utredningens uppdrag är att

1. kartlägga möjligheter, hinder och tidigare insatser inom relevanta EU-rättsakter för gruppvis hantering av ämnen,
2. föreslå strategier för framtida gruppvis reglering och, vid behov, nödvändiga ändringar av relevanta EU-rättsakter för gruppvis hantering av ämnen,
3. sammanställa det vetenskapliga kunskapsläget, kartlägga vilka möjligheter och hinder som finns i olika relevanta EU-rättsakter och tidigare insatser på området för kombinationseffekter, och
4. föreslå strategier för att möjliggöra reglering baserad på eller med hänsyn till kombinationseffekter, föreslå andra strategier för att minska riskerna och, vid behov, föreslå nödvändiga ändringar av relevanta EU-rättsakter.

Hela kommittédirektivet (Miljödepartementet Dir. 2018:25) återfinns som bilaga 1.

Utredningen har fokuserats på de aspekter av regelverket för kemikaliekontroll som är direkt relevanta för vårt uppdrag, det vill säga hur man kan förbättra hanteringen av kemikalieblandningar och utveckla strategier för gruppvis hantering av ämnen. Kunskapsläget, den tekniska utvecklingen och utmaningarna med regleringen av enskilda kemikalier avhandlas endast i relation till dessa perspektiv.

Rapporten fokuserar uteslutande på de (eko)toxikologiska konsekvenserna av ofrivillig exponering för syntetiska kemikalier (det vill säga kemikalier som människan tillverkat eller utvunnit). Bedömning av naturligt förekommande föroreningar (till exempel svamptoxiner) i livsmedel och mikrobiell kontaminering (till exempel salmonella) ligger alltså utanför utredningens ramar. Konsekvenserna av

avsiktlig och/eller kontrollerad kemisk exponering, exempelvis alkoholkonsumtion, tobaksrökning eller användning av läkemedel är inte heller en del av vår analys.

I enlighet med vårt uppdrag är rekommendationerna i denna rapport inriktade på svensk och europeisk nivå.

Expertgruppens samlade kunskaper och expertis omfattade de viktigaste ämnesområdena för uppdraget, nämligen regulatorisk (eko)toxikologi, miljö och hälsoriskbedömning, miljövetenskap, juridik (både europeisk och svensk kemikalielagstiftning) samt ekonomi. Rapporten är således ett resultat av ett interdisciplinärt samarbete.

Under utredningen har vi också haft kontakter och diskussioner med ett stort antal intressenter från den akademiska världen, nationella och europeiska myndigheter och expertorgan, frivilligorganisationer, branschorganisationer och enskilda företag. Dialogen inleddes redan i ett tidigt skede och kommunikationen har pågått kontinuerligt under utredningsperioden. Den input vi har fått från de olika intressenterna har i hög grad bidragit till slutversionen av denna rapport (för fler detaljer, se kapitel 8).

Rapporten skrevs ursprungligen på engelska för att möjliggöra kommunikation med experter utanför Sverige. Den har därefter översatts till svenska. Vi har gjort stora ansträngningar för att göra de båda språkversionerna så identiska som möjligt, och samtidigt bibehålla hög läsbarhet. Men i händelse av avvikelser mellan de två versionerna har skrivningarna i den engelska rapporten företrädde.

## 2 Introduktion

### 2.1 Bakgrund

Tiotusentals enskilda kemikalier är i nuläget tillgängliga på den europeiska och internationella marknaden, antingen som mer eller mindre rena ämnen, eller i tekniska blandningar som till exempel färg och klister.

Stora volymer av kemikalier används även i många olika tekniska applikationer. De används som de är eller tillsätts i olika produkter för att ge dem olika önskade egenskaper såsom ”mjuk”, ”hård”, ”UV-resistent”, ”vattenavstötande”, ”non-stick”, ”klibbig”, ”anti-bakteriell”, ”väldoftande” eller ”flamskyddad”.

Vi har vant oss vid att uppskatta kemikaliernas förmåga att ge produkter och material olika önskvärda egenskaper. Det har beräknats att 95 procent av alla varor numera kan kopplas direkt till kemikalier eller kemiska processer<sup>1</sup>. Därför kan flödet av produkter och material i samhället också ses som ett flöde av kemikalier.

#### *Kontinuerlig exponering*

Vid sidan av önskade tekniska egenskaper kan kemikalier också ha oönskade ”biverkningar”, till exempel vara giftiga och orsaka skadliga effekter på människors hälsa, växt- och djurliv och hela ekosystem.

Kemikalier släpps ut från alla led i värdekedjan, från produktion och användning till slutlig kassering av uttjänta produkter och avfallshantering. För människor och miljö ger detta en kontinuerlig exponering för en komplex blandning av ämnen.

---

<sup>1</sup> [www.greenchemistryvienna2018.com](http://www.greenchemistryvienna2018.com)

Det finns flera exempel på hur exponering för kemikalier har resulterat i skadliga effekter på hälsa och miljö. Några välkända exempel är bly, kvicksilver, TBT, PCB, DDT, trikloreten, vinylklorid, asbest, sexvärt krom, bromerade flamskyddsmedel, perfluorerade ämnen, etinylöstradiol och neonicotinoider (EEA 2013).

Till följd av detta har lagstiftning för att hantera miljö- och hälso-risker med kemikalier gradvis utvecklats. Första steget mot ett europeiskt regelverk för industrikemikalier togs 1967 genom Rådets direktiv 67/548 om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen. Nyare regler inom EU inkluderar till exempel REACH-lagstiftningen (2006), havsmiljödirektivet (2008), en uppdatering av växtskyddsmedelsförordningen (2009) samt biocidförordningen (2012).

Kemikaliekontrollen är till stor del harmoniserad på EU-nivå, och det finns ett betydande antal lagar och förordningar som, direkt eller indirekt gäller kemikalier. Regelverken har utvecklats vid olika tidpunkter och för olika ändamål. Försök har också gjorts att koordinera och effektivisera olika delar av systemet. REACH-förordningen kombinerar till exempel mer än 30 olika tidigare lagstiftningar. Regelverket är dock fortfarande i hög grad uppdelat i olika lagar och mellan myndigheter, både på europeisk och nationell nivå.

Detta har lett till en situation där det finns omotiverade skillnader mellan de olika regelverken, begränsat informationsutbyte mellan dem och inga övergripande eller systematiska försök att koordinera regler eller tillämpningar (Evans et al. 2016).

### *Underskattade risker*

Det övergripande målet med EU:s kemikalielagstiftning är att säkerställa funktionen hos den gemensamma marknaden samt att upprätthålla en ”hög skyddsnivå för människors hälsa och miljö”. Exponeringar av människor och miljön inkluderar en blandning av många kemikalier.

Lagkraven för riskbedömning av enskilda kemikalier skiljer sig beroende på ämnenas avsedda användning. Kraven på testning är dock alltid otillräckliga för att möjliggöra en riskbedömning som är fullständigt relevant för en verklig situation. Det möjliga antalet olika skadliga effekter är mycket stort, kemikalierna är många och exponeringens sammansättning varierar i tid och rum. Regulatorisk

riskbedömning hanterar generellt bara en kemikalie i taget och komplexiteten i systemet gör dessutom att riskerna är svåra att kvantifiera. Detta är två bidragande orsaker till att riskerna med exponering för kemikalier riskerar att underskattas (Landrigan et al. 2017, UNEP/WHO 2013), och att hanteringen av kemikalierisker fortfarande anses otillräcklig trots flera exempel på framgångsrika beslut om riskhantering för enstaka ämnen (e.g. UNEP 2019b, KEMI 2019, Drakvik et al. 2019, Landrigan et al. 2017).

I denna rapport analyserar och föreslår vi konkreta åtgärder för att vidareutveckla och stärka två viktiga aspekter i regelverket för kemikaliekontroll:

- Öka relevansen hos regelverket genom att ta hänsyn även till blandningar av ämnen för att undvika att riskerna systematiskt underskattas. Trots den ökande mängden vetenskapliga bevis för en högre giftighet hos blandningar, släpar regelverket efter. Utmaningen är att minska riskerna från farliga kemikalieblandningar och den totala exponeringen för kemikalier – och att göra detta genomgående i de olika regelverken.
- Stärka och utvidga hanteringen av grupper av kemikalier, för att skapa incitament för att generera mer data och underlätta substitutionsprocesser. Gruppvis bedömning kan bidra till att hantera kunskapsluckor genom read across och gruppvisa beslut om riskhantering kan skapa incitament för att generera mer data och för att stödja processen att byta ut farliga ämnen mot mindre riskfyllda alternativ och få till stånd kontinuerlig riskminskning.

## 2.2 Vad menar vi med "blandningar"?

I denna rapport används *blandningar* som ett kortare uttryck för *kemiska blandningar*. Termen *kemiska blandningar* används för att beteckna alla typer av kemikalier som en organism kan utsättas för samtidigt och som potentiellt kan orsaka en negativ kombinations-effekt, oavsett källor och exponeringsvägar.

*Kemikalie* avser i detta sammanhang kemiska grundämnen och föreningar av grundämnen. I denna rapport använder vi kemikalie synonymt med *ämne*. Det bör dock noteras att i juridiska termer används *ämne* för att specifikt beteckna kemikalier i det tillstånd

som de produceras eller används, det vill säga inklusive tekniska tillsatser och föroreningar.

I enlighet med strategin för en giftfri miljö fokuserar denna rapport på blandningar av kemikalier som tillverkats eller utvunnits av människan<sup>2</sup>. Detta är en bred och generell betydelse av kemiska blandningar som överensstämmer med användningen av termen av Europeiska kommissionen (EC 2012a), EFSA (2019), amerikanska myndigheter (ATSDR 2004) och WHO IPCS (Meek et al. 2011). Den generella definitionen omfattar mer specifika användningar under specifika lagar. Detta gäller särskilt REACH-lagstiftningen, där termen blandningar betecknar avsiktligt beredda blandningar av kemikalier för kommersiellt bruk.

Inom ramen för EU:s kemikalielagstiftning kan fyra olika typer av blandningar särskiljas, där var och en kräver olika strategier för riskbedömning och riskhantering:

1. Blandningar som på EU-marknaden är registrerade som enskilda ämnen. Till exempel så kallade multikomponentämnen (multi-constituent substances, MCS) och ämnen med okänd eller varierande sammansättning, komplexa reaktionsprodukter och biologiskt material (materials of unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials, UVCB), enligt definitionen under REACH. Två exempel på sådana blandningar/ämnen är racemat<sup>3</sup> (MCS) och petroleumprodukter (UVCB).
2. Avsiktligt tillverkade blandningar i form av kemiska produkter. Denna kategori inkluderar olika typer av kemiska produkter för industriell och teknisk användning, eller användning inom jordbruk, hushåll, medicin, kosmetik och hygien etc.

---

<sup>2</sup> Det bör dock påpekas att när enskilda kemikalier i blandningar förekommer i miljön både naturligt och som ett resultat av mänskliga aktiviteter (till exempel metaller), bör den sammanlagda exponeringen från båda källorna beaktas i riskbedömningen av både enskilda kemikalier och blandningar.

<sup>3</sup> Ett racemat innehåller lika stora mängder av två organiska molekyler med samma molekylstruktur men med motsatt rymdorientering, som höger och vänster hand.



3. Blandningar av kemikalier som frisläpps samtidigt från en gemensam källa, såsom produktions-, transport-, konsumtions-, återvinnings- eller avfallsbehandlingsprocesser. Typiska exempel är utsläpp till luft från förbränningsprocesser, såsom avfallsförbränning eller bilkörning, eller utsläpp till floder och sjöar från avloppsreningsverk.
4. Så kallade oavsiktlig uppkomna blandningar av kemikalier, som förekommer i miljön (vatten, jord, luft), växter och djur, foder, livsmedel eller i mänskliga vävnader, till följd av utsläpp från olika källor och exponeringsvägar. Oavsiktligt uppkomna blandningar inkluderar nedbrytnings- och transformationsprodukter av kemikalier som släpps ut i miljön.

Tidigare undersökningar har visat att blandningar av typ 1 och typ 2 – och delvis även typ 3 – redan hanteras i olika delar av EU-lagstiftningen (Kortenkamp et al. 2009, EC 2012a, Kienzler et al. 2014, 2016). Typ 4 är den typ av blandning som är mest i fokus när det gäller behov av nya regler. Under 2012 kom EU-kommissionen fram till att ”inom ramen för EU-lagstiftningen finns det ingen mekanism för en systematisk, heltäckande och integrerad bedömning av blandningseffekter med beaktande av olika exponeringsvägar och olika produkttyper” (EC 2012a, vår översättning). Detta gäller fortfarande, vilket framgår av den uppdaterade och utökade analysen av regelverket som presenteras i kapitel 3 i denna rapport.

Rekommendationer i denna rapport avser *oavsiktligt uppkomna blandningar* och hur man kan förbättra skyddet mot riskerna med dessa.

### *Vad menar vi med riskbedömning av blandningar?*

Bedömningen av risker vid exponering för blandningar benämns *riskbedömning av blandningar*. Ett annat och synonymt uttryck är *kumulativ riskbedömning*, vilket används i EU:s lagstiftning om växtskyddsmedel och i vissa delar av amerikansk lagstiftning. Bedömningar av risker med blandningar kan göras för både människan och miljön, och med fokus på individer, populationer, artsamhällen eller hela ekosystem.

Enligt samma principer som för utvärderingen av enskilda ämnen är riskbedömningar av blandningar vanligtvis strukturerade i fyra huvudsteg

- (i) Problemformulering
- (ii) Exponeringsbedömning
- (iii) farobedömning
- (iv) riskkaraktärisering.

Dessa steg skiljer sig dock från bedömningar av enstaka ämnen, vilket förklaras i kapitel 4.

Vid riskbedömning av blandningar innebär *problemformuleringen* att definiera farliga blandningar med avseende på de kemiska och/eller de farliga egenskaperna hos de ingående ämnena.

*Exponeringsbedömningen* innebär att definiera sammansättningen av blandningen både avseende vilka kemikalier som ingår och i vilka koncentrationer eller doser som de förekommer i blandningen. Exponeringsbedömningen för blandningar innebär alltså att bedöma den sammantagna exponeringen. Detta kallas även kombinerad exponering, sammantagen exponering och kumulativ exponering. En viktig åtskillnad görs mellan kumulativ exponering och aggregerad exponering.

*Aggregerad exponering* anger exponering för en enskild kemikalie från olika källor via olika vägar, medan *kumulativ exponering* avser blandningar av olika kemikalier från olika källor via olika vägar (WHO IPCS 2009).

*Farobedömning* av en blandning innebär en bedömning av dess giftighet. Det vill säga att identifiera vilka negativa effekter den kan ha på exponerade organismer. Dessa effekter kan även beskrivas med uttryck som kombinerade effekter, kombinationseffekter eller kumulativa effekter.

Bedömningar av blandningars giftighet kan inkludera både kvantitativa och kvalitativa aspekter. I kvantitativa termer är frekvensen av en effekt (till exempel död) eller storleken av en effekt (till exempel nedsatt reproduktion), vanligtvis högre för en blandning än för de enskilda kemikalierna. I kvalitativa termer kan en kemikalie bidra till andra effekter när den ingår i en blandning än de effekter den orsakar enskilt. Till exempel kan ämnen orsaka tumörer när de ingår i blandningar trots att de enskilt inte klassas som cancerframkallande.

*Riskkaraktäriseringen* av blandningar görs vanligen genom att fastställa en riskkvot. Riskkvoten är förhållandet mellan en observerad

eller förväntad exponeringsnivå och en regulatoriskt acceptabel exponeringsnivå som anses vara rimligt säkert. Formellt sett är detta tillvägagångssätt för blandningar identiskt med bedömningar av enskilda ämnen, men för blandningar krävs det emellertid särskilda metoder för att beräkna dessa riskkvoter, vilket förklaras i kapitel 4.

Om inte annat anges har grundläggande (eko)toxikologiska termer och begrepp samma betydelse vid bedömningar av blandningar som vid bedömningar av enskilda kemikalier (se till exempel van Leeuwen och Vermeire 2007). I synnerhet gäller detta begreppen *effekt*, *endpoint*, *verkningsätt/verkningsmekanism*, *fara* och *risk*.

En *endpoint* är en *effekt* som kan mätas i ett toxicitetstest och som varierar med vilken biologisk nivå som studeras; från biokemiska markörer som visar effekter på cellnivå, till effekter på individer och populationer (såsom symtom på sjukdomar eller dödlighet).

Två olika koncept brukar användas för att beskriva den komplexa händelsekedjan från molekylära interaktioner till negativa effekter för en individ eller en population: (i) *verkningsätt (mode of action, MoA)* eller *verkningsmekanism (mechanism of action)*, eller (ii) *adverse outcome pathway (AOP)* vilket är en sekventiell kedja av händelser på olika biologiska nivåer, som resulterar i en skadlig effekt.

*Fara* anger den inneboende egenskapen hos en kemikalie eller en blandning, som kan orsaka skadliga effekter i biologiska system, medan *risk* anger sannolikheten för förekomsten av sådana effekter som ett resultat av exponering för en enskild kemikalie eller blandning. Regulatoriskt används ofta riskkvoter för att operationalisera riskbegreppet.

## 2.3 Varför är det nödvändigt att bedöma risker med blandningar?

Under de senaste 10–15 åren har ett paradigmskifte skett inom toxicologi och ekotoxikologi. Det traditionella sättet att riskbedöma kemikalier en i taget ifrågasatts numera och att utveckla ett system som även tar hänsyn till blandningar anses numera nödvändigt (se till exempel Solecki et al. 2014, EC 2018c, Kortenkamp och Faust 2018, Bergman et al. 2019). De viktigaste argumenten för denna förändring i synsätt är:

1. *Människan och miljön utsätts inte för en kemikalie i taget utan för blandningar av kemikalier från många källor.* EU-projektet, EDC-MixRisk, fann till exempel blandningar av 41 hormonstörande kemikalier i urin- och serumprover från 2 300 gravida kvinnor och kunde visa på risker för fostren som associeras till dessa blandningar (Bergman et al. 2019). Sådana resultat pekar på behovet av att ta hänsyn till kombinationseffekter för att göra kemiska riskbedömningar mer relevanta.
2. *Blandningar utgör vanligtvis en större risk än exponeringar för de enskilda komponenterna var för sig vid de koncentrationer eller dosnivåer som finns i blandningen.* Blandningar kan till och med orsaka skadliga effekter även om alla komponenter i blandningen förekommer vid eller under de nivåer som enskilt inte ger någon effekt (*no-observed adverse effect levels*, NOAELs), det vill säga koncentrationer eller doser vid och under vilka inga statistiskt signifikanta effekter kan observeras i test av enstaka kemikalier. I litteraturen har detta betecknats som fenomenet ”något från ingenting” och demonstrerats i flera experimentella blandningsstudier (Kortenkamp 2014). Med andra ord, för att inte underskatta den totala risken måste hänsyn tas till kombinationseffekter från blandningar.
3. *Regulatoriska gränsvärden som har fastställts för att definiera säkra exponeringsnivåer för enstaka kemikalier är sannolikt inte heller tillräckligt skyddande i situationer med kombinerad och samtidig exponering för flera kemikalier.* Detta är delvis ett teoretiskt antagande, men har också visats empiriskt i en studie ledd av Europeiska kommissionens gemensamma forskningscenter om effekterna av blandningar av flera föroreningar på vattenlevande organismer (Carvalho et al. 2014). Regulatoriska gränsvärden baseras ofta på data från djurstudier tillsammans med bedömningsfaktorer som kompenserar för ett antal osäkerheter, i synnerhet variation i känslighet inom och mellan arter. Till skillnad från den allmänna uppfattningen tar dessa bedömningsfaktorer inte hänsyn till samtidig exponering för flera kemikalier (Martin et al. 2013). Därför är riskbedömningar av blandningar nödvändiga för att fastställa säkra nivåer vid kombinerade exponeringar.

4. *Åtgärder för riskreducering som är inriktade på enstaka kemikalier som överskrider referensvärden kan vara otillräckliga vid situationer med exponering för flera kemikalier i blandning. Även om enskilda ämnen förekommer under individuella referensvärden kan de ge betydande bidrag till en oacceptabel total risk då de förekommer i blandning. Riskbedömning av blandningar är nödvändiga för att kunna identifiera särskilt farliga blandningar, så kallade prioriterade blandningar, samt för att identifiera de ämnen i en blandning eller i grupper av ämnen som förklarar den största delen av den totala risken av blandningen, så kallade *risk drivers*. Dessa bör vara de primära målen för åtgärder för att minska riskerna. Således krävs riskbedömningar av blandningar för att effektivisera riskhanteringen.*

Lyckligtvis är riskbedömning av blandningar inte bara nödvändigt utan också genomförbart. Vetenskapliga metoder finns tillgängliga för både prospektiv och retrospektiv bedömning av risker från blandningar. Under de senaste tio åren har sådana metoder granskats och vidareutvecklats och vägledningsdokument för tillämpningar inom lagstiftningen har utarbetats. En sammanfattande översikt av detta arbete ges i kapitel 4.

## 2.4 Vad menar vi med att gruppera kemikalier?

Kemikalier grupperas i många olika sammanhang, såväl inom lagstiftningen som i frivilliga processer. Därmed kan begreppet gruppering ha olika betydelser. I denna rapport avser vi processer att identifiera, bedöma och hantera risker för hälsa och miljö, som involverar två eller flera kemikalier baserat på specifika gemensamma egenskaper. Enligt REACH och CLP, liksom i denna rapport, definieras en grupp vanligen som två eller fler kemikalier med skilda identiteter (REACH artikel 3.1).

Kemikalier kan delas in i grupper på olika sätt beroende på avsikten med grupperingen, till exempel om gruppering används för screening, för att göra prioriteringar, identifiera faror eller hantera risker. Kemikalier kan grupperas baserat på en eller flera av följande aspekter:

- *Molekylstruktur*. Till exempel en gemensam funktionell grupp eller komponent.
- *Toxikokinetiska och toxikodynamiska likheter*. Till exempel gemensam metabolisk väg, kritiskt målorgan, verkningmekanism, *adverse outcome pathway* (AOP) eller gemensamma nedbrytningsprodukter.
- *Inneboende egenskaper* inklusive fysikalisk-kemiska och (eko)toxikologiska egenskaper, och hur kemikalier sprids i miljön. Till exempel PBT, CMR eller hormonstörande egenskaper.
- *Tekniska/funktionella egenskaper*. Till exempel mjukgörare, pigment, konserveringsmedel, flamskyddsmedel.
- *Användningsområden och förekomst*. Till exempel användning i specifika produkter eller förekomst i specifika delar i miljön.
- *Regulatoriskt område*. Till exempel biocider, växtskyddsmedel eller läkemedel.
- *Exponeringsmönster*. Till exempel exponeringsväg, exponeringsnivå samt exponerade populationer.  
(OECD 2014, ECHA 2008a, KEMI 2018a)

Dessa olika egenskaper samvarierar ofta. Kemikalier med liknande molekylstruktur har ofta liknande egenskaper, och hur en kemikalie används kan påverka hur exponeringen ser ut.

Gruppstorleken kan variera mycket. En grupp kan bestå av allt från två till tusentals kemikalier. Att gruppera kemikalier utifrån klassificering enligt CLP – såsom CMR, eller kriterierna för PBT/vPvB – är vanligt inom flera lagstiftningar och kan resultera i regleringar som omfattar ett stort antal ämnen. Ett sådant exempel är det generella förbudet mot CMR-ämnen i leksaker enligt Leksaksdirektivet (2009/48/EC).

Kemikalier som anses tillhöra en specifik grupp kan antingen hanteras gruppvis eller enskilt; det vill säga utredas enskilt för olika regleringsåtgärder, men i nära följd efter varandra, till exempel för införande på kandidatförteckningen (KEMI 2018a).

## 2.5 Varför är det nödvändigt att hantera kemikalier i grupper?

Gruppering av kemiska ämnen för riskbedömning eller riskhantering har lyfts fram som viktigt av följande skäl:

1. *För att göra kemikaliekontrollen mer resurseffektiv.* Att utvärdera en grupp ämnen kan generera mer detaljerad kunskap om de ämnen som ingår i gruppen, eftersom den sammantagna bedömningen av information om de enskilda ämnena kan ge en mer sammanhängande bild av egenskaperna i gruppen och därmed öka tillförlitligheten (OECD 2014). I OECD:s vägledning poängteras också att gruppvis utvärdering kan vara mer effektiv och exakt än bedömningen av enstaka ämnen, eftersom identifiering av ämnen som medlemmar i en grupp kan bidra med ytterligare information om dessa ämnens potentiella effekter som annars skulle förbisetts. På så vis kan man öka kunskapen om egenskaper hos kemikalier som till exempel är tekniskt svåra att utvärdera enligt standardiserade testprotokoll (OECD 2014).
2. *För att kunna begränsa användningen av försöksdjur.* Grupperingar kan hjälpa till att fylla i informationsluckor. Till exempel kan tillgänglig relevant information om inneboende egenskaper av ett ämne i en grupp av strukturellt liknande ämnen användas för att förutsäga egenskaper hos ännu icke testade ämnen i samma grupp. Tillvägagångssättet kallas *read across* och går ut på att data för ett (eller flera) ämne(n) kan förutsäga egenskaperna hos ett annat ämne (*analogue approach*), eller hos resten av ämnena i en större grupp av strukturellt lika ämnen (*category approach*) (ECHA 2008a, 2017, OECD 2014).
3. För att undvika så kallad ”falsk substitution”, det vill säga att ett ämne med oönskade egenskaper ersätts av ett annat ämne med liknande och/eller andra oönskade egenskaper (se till exempel Sveriges regering 2013, KEMI 2014, OECD 2014, Miljödepartementet 2018). I substitutionsprocesser ersätts ofta problematiska ämnen med strukturellt liknande ämnen eftersom de ofta har liknande tekniska egenskaper. Emellertid har de då ofta även liknande oönskade farliga egenskaper, vilket medför att faran eller risken kan bli densamma som med det ursprungliga ämnet. Att gruppera ämnen med liknande kemisk struktur, (eko)toxikologiska egen-

skaper, funktion och/eller användningsområden är därför en nödvändig strategi för att kunna prioritera bland det stora antal ämnen som finns på marknaden, samt för att skynda på övergången till mindre farliga och mer hållbara alternativ (KEMI 2018a, EC 2017a).

Trots att EU:s kemikalielagstiftning i första hand reglerar en kemikalie i taget görs grupperingar av ämnen i flera processer inom olika delar av lagstiftningen, till exempel vid ämnesutvärdering, identifiering och tillståndsprövning av särskilt farliga ämnen (SVHC) och begränsning av kemikalier enligt REACH, samt i viss mån vid harmoniserad klassificering och märkning enligt CLP. Detta är dock otillräckligt. Kemikalieinspektionen påpekade nyligen att:

det krävs ytterligare ansträngningar om en mer systematisk utvärdering och hantering av grupper av kemiska ämnen ska ske inom REACH och CLP.

(KEMI 2018a)

För närvarande används gruppering av kemikalier på ett osystematiskt sätt och är till stor del beroende av graden av engagemang och tillgången på resurser hos de enskilda medlemsstaternas behöriga myndigheter.



## 3 Lagstiftning och policydokument

### 3.1 Genomgångens omfattning

Detta kapitel innehåller en kort översikt över lagstiftning som har som målsättning (eller som en av sina målsättningar) att reglera och begränsa kemikalierisker, inkluderat frågor som rör bedömning av blandningar av kemikalier och hantering av grupper av kemikalier. Lagstiftning innebär rättsligt bindande regler, men kemikalierisker hanteras också av olika instrument för policy-utveckling – globalt, regionalt eller på nationell nivå. Ibland är dessa instrument mycket relevanta för hantering av kemikalierisker och vårt uppdrag. De kan se ut på olika sätt och t.ex. ha formen av strategidokument eller handlingsprogram. De är inte bindande för enskilda på samma sätt som lagstiftning, men kan innehålla viktiga principer för hanteringen av kemikalierisker. De kan också vara viktiga steg i en process som leder till utvecklingen av ny bindande lagstiftning.

Vi har disponerat kapitlet på följande sätt:

- En kort beskrivning av de mest relevanta instrumenten för policy-utveckling, överenskommelser och principer för kemikaliekontroll på internationell nivå (globalt och på EU-nivå).
- En översikt av policy-initiativ i EU av betydelse för vårt uppdrag.
- En översikt över kemikalielagstiftningen i vid mening. Den fokuseras på EU-lagstiftningen i enlighet med de prioriteringar som ligger till grund för vårt uppdrag.
- En kort översyn av svensk miljölagstiftning och policyutveckling.

Detta följs av några allmänna slutsatser om behovet av koordinering mellan olika lagstiftningar för att hantera den utmaning det innebär att bedöma kemiska blandningar och grupper.

Endast de mest betydelsefulla EU-förordningarna och EU-direktiven behandlas. Bestämmelser i regelverken redovisas som avser riskbedömning av blandningar liksom bestämmelser som avser gruppering av kemikalier för lagstiftningarnas syften.

Vägledningsdokument är mycket viktiga som komplement till nästan all lagstiftning om kemikaliekontroll. Sådana dokument redovisas i allmänhet inte i detta kapitel men beskrivs i detalj i kapitel 4–5. Regler om faror som beror på fysikalisk-kemiska egenskaper, som brännbarhet, explosivitet osv., behandlas inte i rapporten.

En lista med referenser till de mest betydelsefulla rättsakterna finns separat i referenslistan i slutet av denna rapport.

### 3.2 Policy-utveckling på global nivå

#### *SAICM*

SAICM (Strategic Approach to International Chemicals Management) är ett öppet globalt instrument för policyutveckling som syftar till en bättre kemikaliekontroll (se [saicm.org](http://saicm.org)). Det övergripande målet för SAICM är att uppnå en säker kemikaliehantering till år 2020, så att kemikalier används och produceras på sätt som medför minsta möjliga konstaterade skadliga effekter på människors hälsa och miljön, i syfte att uppnå en hållbar utveckling.

SAICM konstaterar bl.a. att en utveckling behövs av bättre riskbegränsande åtgärder för att förhindra skadliga effekter av kemikalier på människors hälsa och miljön.

Riskbedömning av blandningar och gruppvis hantering är inte frågeställningar som specifikt behandlas av SAICM. Fortsatta aktiviteter efter 2020 under SAICM diskuteras för närvarande. Frågor som relaterar till mer effektiva sätt att riskbedöma kemikalier tas upp i det sammanhanget, inklusive användning av ”screening-level, generic risk-based approaches” och gruppering av kemikalier med likartade egenskaper (UNEP Global Chemicals Outlook II).

### *Agenda 2030 och målen för hållbar utveckling*

År 2015 antog FN:s generalförsamling Agenda 2030 med 17 mål och 169 delmål med det övergripande syftet att nå en ekonomisk, social och miljömässigt hållbar utveckling till år 2030.

Åtta av målen och sexton av delmålen i Agenda 2030 har klara anknytningar till en säker kemikaliehantering. De åtta målen är: tryggad livsmedelsförsörjning och hållbart jordbruk (mål 2), god hälsa (mål 3), rent vatten (mål 6), trygg arbetsmiljö (mål 8), hållbara städer (mål 11), hållbara konsumtions- och produktionsmönster (mål 12) samt skydd för ekosystem och biologisk mångfald (mål 14 och 15) (Swedish Chemicals Agency 2016).

Dessutom nämns kemikalier särskilt i tre delmål:

Delmål 12.4: miljövänlig hantering av kemikalier och alla typer av avfall under hela deras livscykel [...] (ska uppnås redan 2020), Delmål 3.9: Till 2030 väsentligt minska antalet döds- och sjukdomsfall till följd av skadliga kemikalier samt föroreningar och kontaminering av luft, vatten och mark samt Delmål 6.3: Till 2030 förbättra vattenkvaliteten genom att minska föroreningar, stoppa dumpning och minimera utsläpp av farliga kemikalier och material [...] (Swedish Chemicals Agency, 2016, United Nations, odaterad).

De svenska miljömålen (se 3.7) och målen för hållbar utveckling överlappar till stor del varandra. Detta innebär att ett arbete för att uppnå de svenska miljömålen också kommer att bidra till att målen i Agenda 2030 uppfylls. Och vice versa (KEMI 2016, Swedish EPA, 2019).

### *Andra internationella överenskommelser och konventioner*

Utöver instrumenten för policy-utveckling finns det ett antal internationella överenskommelser och konventioner på global eller regional nivå som reglerar särskilda frågor. Stockholmskonventionen förbjuder eller begränsar användningen av ett antal långlivade organiska föroreningar (POPs, Persistent Organic Pollutants)<sup>1</sup>. Rotterdamkonventionen reglerar handeln med farliga kemikalier genom att säkerställa att importörer får information om kemikaliernas egenskaper. Mottagarländer kan förbjuda eller begränsa importen av vissa

---

<sup>1</sup> The Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, se [www.pops.int](http://www.pops.int)

kemikalier genom ett system med förhandsgodkännande (Prior Informed Consent, PIC)<sup>2</sup>.

Det finns andra internationella överenskommelser som reglerar särskilda frågor, som kvicksilver och ämnen som skadar ozonskiktet. UNECE-konventionen om långväga gränsöverskridande luftföroreningar<sup>3</sup> reglerar ett antal luftförorenande ämnen genom särskilda protokoll, som bl.a. gäller POPs och flyktiga organiska föreningar (VOC).

Både EU och Sverige är parter till dessa konventioner. EU genomför dem genom EU-förordningar som är direkt tillämpliga i Sverige. De överförs därför inte i svensk lagstiftning.

### 3.3 Allmänna principer för riskhantering

#### *Försiktighetsprincipen och andra EU-rättsliga principer*

Försiktighetsprincipen ingår som punkt 15 i Riodeklarationen från år 1992 (den hänvisas också till av SAICM):

I syfte att skydda miljön ska försiktighetsprincipen tillämpas så långt möjligt och med hänsyn tagen till staternas möjligheter härtill. Om det föreligger hot om allvarlig eller oåterkallelig skada, får inte avsaknaden av vetenskaplig bevisning användas som ursäkt för att skjuta upp kostnadseffektiva åtgärder för att förhindra miljöförstöring.

(UNCED, 1993)

Principen är grundläggande och en grund för EU:s miljöpolitik enligt Artikel 191.2 i Fördraget om Europeiska unionens funktionssätt:

Unionens miljöpolitik ska syfta till en hög skyddsnivå med beaktande av de olikartade förhållandena inom unionens olika regioner. Den ska bygga på försiktighetsprincipen och på principerna att förebyggande åtgärder bör vidtas, att miljöförstöring företrädesvis bör hejdas vid källan och att förorenaren ska betala.

Tillämpningen av försiktighetsprincipen utvecklas vidare i ett meddelande från kommissionen (KOM 2000, 1 slutlig). Bestämmelsen i fördraget innehåller också andra principer som framstår som relevanta för vårt arbete: behovet av förebyggande åtgärder, att föro-

---

<sup>2</sup> Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade, see [www.pic.int](http://www.pic.int)

<sup>3</sup> Se [www.unece.org/env/lrtap/welcome.html.html](http://www.unece.org/env/lrtap/welcome.html.html)

rening ska hejdas vid källan och att förorenaren ska stå för kostnaderna för att åtgärda skador som han eller hon är ansvariga för (principen att förorenaren betalar). Utvecklingen av EU-regler på lägre nivå (direktiv, förordningar osv.) måste ske med beaktande av dessa principer.

Den svenska miljöbalken innehåller i 2 kap. 3 § en skrivning som kan ses som en hänvisning till försiktighetsprincipen. Där sägs att

[...] försiktighetsmått skall vidtas så snart det finns skäl att anta att en verksamhet eller åtgärd kan medföra skada eller olägenhet för människors hälsa eller miljön.

### *Substitutionsprincipen*

ECHA definierar substitutionsprincipen på följande sätt:

the replacement or reduction of hazardous substances in products or processes by less hazardous or non-hazardous substances, or by achieving an equivalent functionality via technological or organisational measures.  
(ECHA 2018)

ECHA gör bedömningen att s.k. ”funktionell substitution” är viktigt som ett medel att undvika ”falsk substitution”. Detta innefattar substitution av hela grupper av kemikalier i stället för att byta till alternativ som har liknande toxikologiska egenskaper (Tickner J. et al. 2015).

Principen är en nyhet i EU-lagstiftningen som inte finns med bland de principer som nämns i fördraget. Uttalade krav på substitution har ännu bara tagits in i fyra EU-lagstiftningar: REACH, förordningen om biocidprodukter, förordningen om växtskyddsmedel samt ett direktiv om arbetarskydd (direktivet om kemiska agens). Bland EU:s medlemsstater är det bara i de nordiska länderna, särskilt Sverige, som principen tillämpas i nationell kemikalielagstiftning. 2 kap. 4 § i den svenska miljöbalken innehåller substitutionsprincipen:

Alla som bedriver eller avser att bedriva en verksamhet eller vidta en åtgärd skall undvika att använda eller sälja sådana kemiska produkter eller biotekniska organismer som kan befaras medföra risker för människors hälsa eller miljön, om de kan ersättas med sådana produkter eller organismer som kan antas vara mindre farliga.

Regeringen inrättade år 2017 ett nationellt substitutionscentrum för att fungera som en oberoende koordinatör mellan industrin, organisationer, företag, universitet, forskningsinstitut och myndigheter, med målsättningen att bidra till substitution av farliga kemikalier i artiklar och kemiska produkter<sup>4</sup>.

### 3.4 EU:s policy-initiativ

EU:s miljöpolitik utvecklas ofta ursprungligen från policy-initiativ, som ibland följs av lagstiftning. Sådana initiativ kan ta formen av handlingsprogram för miljön, som kan grundas på Artikel 192.3 i Fördraget om Europeiska unionens funktionssätt, men kan också bestå av meddelanden från kommissionen, grönböcker eller vitböcker. En del av dessa som vi bedömer vara relevanta beskrivs kortfattat i det följande.

#### *Meddelande om Kombinationseffekter av kemikalier*

EU:s råd antog den 22 december 2009 slutsatser där man uppmanade kommissionen att

[...] bedöma hur och om relevant befintlig gemenskapslagstiftning tillräckligt beaktar risker vid exponering för olika kemikalier från olika källor och spridningsvägar, och utifrån detta överväga lämpliga ändringar, riktlinjer och bedömningsmetoder, och att rapportera tillbaka till rådet senast i början av 2012.

Svaret till rådet kom år 2012 i ett meddelande från kommissionen om Kombinationseffekter av kemikalier – Kemikalieblandningar (KOM 2012, 252 slutlig).

I kommissionens meddelande drogs slutsatsen att den nuvarande EU-lagstiftningen är otillräcklig för att hantera blandningar och att det inte finns någon mekanism för att främja en integrerad och koordinerad bedömning som går över gränserna mellan olika lagstiftningar.

Kommissionen konstaterade också att kumulativa effekter var möjliga även när kemikalier förekommer i en blandning i koncentrationer som är lägre än den koncentration som anses säker för individuella beståndsdelar i blandningen.

---

<sup>4</sup> [www.substitutionscentrum.se](http://www.substitutionscentrum.se)

För att förbättra situationen avsåg kommissionen att etablera en särskild arbetsgrupp av berörda myndigheter som EFSA, ECHA, EMEA och EEA, stärka koordinationen mellan olika lagstiftningar och främja att en bedömning sker av prioriterade blandningar, samt utveckla teknisk vägledning för att främja en enhetlig tillämpning av bedömningen av prioriterade blandningar i olika EU-rättsakter. Återrapportering skulle ske i slutet av juni 2015. Ännu har inga stora framsteg gjorts när det gäller de föreslagna åtgärderna och någon återrapportering har inte skett.

### *EU:s handlingsplan för en cirkulär ekonomi*

EU:s handlingsplan för den cirkulära ekonomin presenterades av kommissionen år 2015 (KOM 2015, 614 slutlig). I en cirkulär ekonomi bibehålls värdet av produkter, material och resurser i ekonomin så länge som möjligt, och avfallsproduktionen begränsas. För att möjliggöra återanvändning och återvinning krävs att förekomsten av farliga kemikalier minskar, inklusive substitution med mindre farliga alternativ. Åtgärdsprogrammet för strategin redovisas i en slutrapport (KOM 2019, 190 slutlig). Det finns också ett särskilt meddelande om åtgärder i gränssnittet mellan lagstiftningen om kemikalier, produkter och avfall (KOM 2018, 32 slutlig).

### *Strategin för hormonstörande ämnen*

Hormonstörare är kemiska ämnen som ändrar det endokrina systemets funktion och påverkar människors och djurs hälsa negativt. Oron för hormonstörande effekter ledde till att kommissionen antog en strategi för endokrinostörande ämnen (KOM 1999, 706 slutlig). En orsak till denna oro var att hormonstörare kan samverka för att åstadkomma additiva effekter (*mixture effect eller cocktail effect*) så att exponering för en kombination av hormonstörare kan åstadkomma negativa effekter vid koncentrationer där ingen effekt kan observeras vid individuell exponering.

Detta följdes upp genom ett annat meddelande från kommissionen (KOM [2018] 734 slutlig), där förståelsen av kombinationseffekter identifierades som ett exempel på områden där kunskapen var otill-

räcklig. Kommissionen åtog sig att genomföra ”en heltäckande genomgång av det befintliga regelverket om hormonstörande ämnen.”

### *Det sjunde miljöhandlingsprogrammet*

Det sjunde miljöhandlingsprogrammet antogs av Europaparlamentet och Rådet i november 2013 och gäller perioden fram till 2020, kompletterat med en vision mot 2050.

Programmet understryker behovet av att åtgärda kombinations effekter av kemikalier och att utveckla Unionens strategi för en giftfri miljö.

Som början på utvecklingen en strategi för en giftfri miljö har en övergripande studie genomförts (European Commission, 2017). Studien identifierade ett antal kunskapsbrister och brister i policy-instrument och lagstiftning av intresse för vår utredning. Bl.a. föreslogs följande åtgärder: Ändra den nuvarande inriktningen att bedöma enskilda kemikalier till en gruppvis hantering i riskbedömning och riskhantering samt utveckla strategier i lagstiftningen för att hantera kombinationseffekter av kemikalier.

Trots denna ingående expertanalys har kommissionen ännu inte infriat sitt åtagande att utarbeta en strategi för en giftfri miljö till år 2018.

## **3.5 EU:s lagstiftning**

### **3.5.1 Typer av EU-lagstiftning och utrymmet för nationell lagstiftning**

I det följande ges en kort översikt över EU-lagstiftning som har som mål (eller ett av sina mål) att reglera och begränsa kemikalierisker och i vilken frågor om att bedöma kemiska blandningar eller grupper kan uppstå. Bara de mest betydelsefulla direktiven och EU-förordningarna redovisas och listan är därför inte fullständig. Bestämmelser i lagtexterna som avser riskbedömning av blandningar identifieras, liksom regler som avser gruppering av kemikalier för tillämpningen av regelsystemet.

Frågan om bedömning av blandningar är mycket aktuell och har på senare tid behandlats i många studier, som också har tagit upp regel-



systemet<sup>5</sup>. Riskbedömning av kemikalier är ett ämne som täcks av många olika typer av lagstiftningar som i dag fungerar mer eller mindre oberoende av varandra. Bristen på koordination och samverkan mellan olika lagstiftningar är möjligen det svåraste problemet att åtgärda när man försöker införa regler om bedömning av blandningar och gruppering i lagstiftningen.

Denna översikt följs av en kort diskussion om dessa utmaningar med koordineringen av olika lagstiftningar för att reglera frågan om bedömningen av blandningar.

Vi indelar lagstiftningen i tre kategorier beroende på innehåll:

- *Ämnes-orienterad*: Regler som inriktas på att förutse miljö- eller hälsorisker som härrör från ett enstaka kemiskt ämne eller en väldefinierad kemisk blandning som släpps ut på marknaden för en specifik användning. Den person som släpper ut produkten på marknaden är i allmänhet ansvarig för att bedöma och hantera risker, men det kan också finns mer utvecklade regler (t.ex. begränsningar som gäller vissa ämnen) eller tillståndskrav (t.ex. för bekämpningsmedel).
- *Utsläpps-orienterad*: Regler om begränsning av utsläpp från industriell verksamhet eller avfallshantering. Sådana regler innebär också ett ansvar för den person som förorsakar föroreningen. Föroreningarna är ofta blandningar vilkas innehåll inte är fullständigt kända eller väldefinierade. Vilka skadliga effekter som utsläppen förorsakar beror ofta på lokala faktorer som påverkar tillämpningen av reglerna.
- *Recipient-orienterad*: Lagstiftning som har som mål att åstadkomma god miljö kvalitet för en särskild del av miljön eller en recipient. De mest utvecklade exemplen avser vatte kvalitet. Reglerna identifierar ibland föroreningar/ämnen som prioriterat behöver åtgärdas. Nationella myndigheter har ofta uppgiften att övervaka miljön och vidta åtgärder om standarder för miljö kvalitet inte uppnås.

Tillämpningsområdena för lagsstiftning i de olika kategorierna överlappar givetvis ofta varandra.

EU-lagstiftningen täcker nästa alla aspekter av kemikaliekontroll. Reglerna har ofta formen av EU-förordningar. Sådan lagstiftning är

---

<sup>5</sup> Se t.ex. Kienzler et al. 2014, Kortenkamp et al. 2009, Rotter et al. 2018.

normalt helt harmoniserad, dvs. EU:s medlemsstater måste tillämpa reglerna direkt och utan avvikelser. De får inte införa nationella regler som är strängare eller mindre stränga än vad som följer av EU-förordningarna. CLP och REACH (se nedan) är typiska exempel på sådan harmoniserad lagstiftning. Syftet med lagstiftningen är att skydda hälsa och miljö, men också att säkerställa att enhetliga regler tillämpas i hela den inre marknaden i EU<sup>6</sup>.

En annan typ av kemikalierelaterad lagstiftning i EU är inte harmoniserad utan har formen av minimiregler. Detta innebär att strängare regler kan införas på nationell nivå i medlemsstaterna. Lagstiftningen har normalt formen av direktiv. Reglerna används för att sätta standarder för delar av miljön (t.ex. ramdirektivet för vatten), för industriutsläpp, avfallshantering eller arbetsmiljö.

Ett exempel på det komplexa samspelet mellan harmoniserad lagstiftning och minimikrav är förordningen om växtskyddsmedel. Godkännande av växtskyddsmedel styrs av en harmoniserad EU-förordning, enligt vilken ett enda produktgodkännande ska godtas i en hel miljözon bestående av ett antal medlemsstater. Den faktiska användningen av produkten kan trots detta begränsas av nationella regler enligt ett särskilt EU-direktiv (se nedan).

Regler av den första typen enligt ovan är normalt harmoniserade, medan regler av andra och tredje typen normalt är minimiregler. Som nämnts gäller alltså, att harmoniserade regler ska följas utan avvikelser, medan minimikrav tillåter medlemsstaterna att tillämpa strängare krav.

### 3.5.2 Ämnes-orienterad lagstiftning

#### *Klassificering, förpackning och märkning*

EU-förordningen 1272/2008 om klassificering, förpackning och märkning (CLP) baseras på principen att kemikalier på marknaden måste märkas med information om toxikologiska och ekotoxikologiska faror och de åtgärder för riskhantering som behövs som skydd mot sådana faror. Den innebär ett genomförande på EU-nivå av det globala harmoniserade systemet (GHS) som utvecklats av FN<sup>7</sup>. Farliga ämnen och blandningar hänförs till faroklasser som anger typen av

---

<sup>6</sup> Denna beskrivning är förenklad och det kan finnas undantag i vissa fall från harmoniseringskraven.

<sup>7</sup> Se [www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_welcome\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_welcome_e.html)

hälso- eller miljöfara och hur allvarlig faran är (uttryckt med riskfraser). De olika farokategorierna är kopplade till riskbegränsningsåtgärder (uttryckt med skyddsfraser). Informationen förmedlas till konsumenter via produktmärkning på etiketten och via säkerhetsdatablad till yrkesmässiga användare. Den person som är ansvarig för att släppa ut produkten på marknaden är ansvarig för att klassificering och märkning sker enligt utförliga kriterier som framgår av bilagorna till lagstiftningen. En del ämnen med vissa toxikologiska egenskaper är harmoniserat klassificerade enligt beslut på myndighetsnivå.

Klassificeringen grundas på redan existerande information i form av experimentella testresultat, epidemiologiska data osv. Tillgången till sådana (eko)toxikologiska data är i övrigt beroende av REACH (se nedan), eftersom det inte finns några krav på testning i CLP. Farligheten hos avsiktliga blandningar bestäms enligt detaljerade regler i förordningen.

## *REACH*

EU:s REACH-förordning 1907/2006 har ett mycket brett tillämpningsområde och omfattar i princip alla avsiktligt producerade kemikalier (i allmänhet inte avfall) som inte omfattas av speciallagstiftning (bekämpningsmedel, livsmedelstillsatser osv.). Det grundläggande kravet är att alla ämnen på marknaden måste registreras hos den Europeiska kemikaliemyndigheten (ECHA). I registreringen ska registranten (den person som släpper ut kemikalien på marknaden eller importerar den) inkludera en farobedömning och riskbedömningar för alla identifierade användningar. Riskbedömningen ska omfatta användningen av ämnet i blandningar om det är fråga om en blandning som släpps ut på marknaden. Farobedömningen ska baseras på specificerade toxikologiska och ekotoxikologiska data som måste tillhandahållas av registranten. Riskbedömningen ska dokumenteras i en kemikaliesäkerhetsrapport<sup>8</sup>.

REACH innehåller också regler om utvärdering av ämnen som inger betänkligheter. Ämnen som inger mycket stora betänkligheter (SVHC, substances of very high concern) omfattas av ett tillstånds-

---

<sup>8</sup> Utom i fråga om vissa kemikalier med särskilt farliga egenskaper gäller dessa krav helt eller delvis endast kemikalier som hanteras i mängder som uppgår till minst 10 ton per år.

förfarande och allmänna restriktioner eller förbud gäller för specificerade användningar av vissa ämnen.

REACH fokuserar på ämnen, men ett ämne enligt REACH är en produkt som marknadsförs för en kommersiell användning, vilket innebär att ämnet kan ha ett antal beståndsdelar<sup>9</sup>.

Ämnet kan vara väl definierat, så att det är känt vilka komponenter som ingår och inom vilka intervall komponenterna kan variera. Särskilt för ämnen med biologiskt ursprung och mineraler är det ofta inte möjligt att ange komponenterna exakt, eftersom sammansättningen varierar. Sådana ämnen kallas UVCB-ämnen (Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials).

REACH är därför inriktad på bedömningen av enskilda ämnen och innehåller inte någon särskild metodik för att bedöma blandningar, utöver ämnen med flera beståndsdelar (MCSs, multi-constituent substances eller UVCBs), även om riskbedömningen ska omfatta ämnets användning i avsiktliga blandningar. En registrant är dock inte skyldig att bedöma och analysera förekomsten av kemikalier i ett visst segment av miljön. Lagtexten i REACH är dock inte fullkomligt klar när det gäller avgränsningen av vad som krävs av registranten i detta avseende<sup>10</sup>

Kombinerad och aggregerad exponering kan i viss utsträckning ingå när myndigheterna utvärderar ett ämne (avdelning VI kap. 2) eller tillståndsprövar enligt avdelning VII i REACH. Begränsningsreglerna i avdelning VIII hänvisar till behovet att etablera ”adekvat kontroll”, som beskrivs i bilaga I.

Gruppering av ämnen behandlas inte i REACH på ett strukturerat sätt. Gruppering nämns i kapitlet om ämnesutvärdering i fråga om likartade ämnen (artikel 47). Kraven på testning och riskbedömning för individuella ämnen kan modifieras för kemikalier som hör till en grupp av strukturellt likartade ämnen, så att testning kan begrän-

---

<sup>9</sup> Definitionen i REACH Artikel 3: ”kemiskt grundämne och föreningar av detta grundämne i naturlig eller tillverkad form, inklusive de eventuella tillsatser som är nödvändiga för att bevara dess stabilitet och sådana föroreningar som härrör från tillverkningsprocessen, men exklusive eventuella lösningsmedel som kan avskiljas utan att det påverkar ämnets stabilitet eller ändrar dess sammansättning”.

<sup>10</sup> Se REACH Bilaga I punkt 6.2, särskilt slutet av denna punkt. Se också ECHA:s vägledning i ”Information Requirements and Chemical Safety Assessment”, version 3, Section E.4.5 om ”assessment of exposure to a substance as well as to several very closely related and similar acting chemical substances”.

sas till ett eller några ämnen och egenskaperna hos andra ämnen i gruppen förutses med utgångspunkt från detta<sup>11</sup> (se bilaga I punkt 04 och bilaga XI).

Riskhanteringen i form av tillståndsprövning av SVHC-ämnen och begränsningar visar många exempel på grupper, som t.ex. metallföreningar, PAH, ftalater, PFAS etc.

De ansvariga myndigheterna för REACH (ECHA och KemI i Sverige) använder grupperingar för alla de syften som berörs i kap. 5 i denna rapport. Inte minst viktiga är grupperingar i syfte att undvika falsk substitution och säkerställa en effektiv användning av myndighetsresurser (KEMI 2018).

### *Livsmedelslagstiftning*

EU har en omfattande lagstiftning som reglerar livsmedelssäkerhet och tillämpningar i jordbruket, särskilt användning av bekämpningsmedel och bekämpningsmedelsrester i livsmedel. Den grundläggande livsmedelslagen (food law, förordning 178/2002) innehåller allmänna bestämmelser och etablerar den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA). Den kompletteras av ett antal förordningar och direktiv.

Livsmedelslagen har som mål

en hög skyddsnivå för människors liv och hälsa, skyddet av konsumenternas intressen, inbegripet god sed inom handeln med livsmedel, i förekommande fall med beaktande av skyddet av djurs hälsa och välbefinnande, växtskydd samt miljön.

Det finns också en hänvisning till försiktighetsprincipen.

Enligt artikel 14.4 gäller att:

När man fastställer om ett livsmedel är skadligt för hälsan skall man ta hänsyn till [...] tänkbara kumulativa toxiska effekter [...].

Det finns inte någon definition av vad som menas med kumulativa toxiska effekter och inte heller någon förklaring till varför bara hälsoeffekter nämns.

---

<sup>11</sup> Med metoder som QSAR, read-across etc.

*Främmande ämnen i livsmedel, material i kontakt med livsmedel och tillsatser till livsmedel/foder*

Livsmedel som innehåller vissa specificerade främmande ämnen (föroreningar) får inte säljas i EU. Reglerna finns i förordningen 315/93, som kompletteras av en lista med sex grupper av föroreningar i kommissionens förordning 1881/2006. Begränsningar avseende dioxiner och PCB som föroreningar i livsmedel (t.ex. fisk från Östersjön) baseras på en bedömning av blandningar där man grupperar kongener (PCDDs, PCDFs, PCBs) och fastställer gränsvärden med hjälp av faktorer för toxikologisk ekvivalens (toxic equivalency factors, TEFs) som tagits fram av WHO.

Material i kontakt med livsmedel måste följa EU-krav baserade på förordningen 1935/2004 för att skydda människors hälsa och säkerställa livsmedelskvalitet. Det finns ett antal förordningar som behandlar olika typer av material. Kombinationseffekter nämns inte i dessa (möjligen kan man vid tillämpningen hänvisa till den allmänna bestämmelse i EU:s livsmedelslag som redovisas ovan). För plaster finns migrationsgränsvärden för individuella tillsatser men också ett övergripande migrationsgränsvärde (OML) som begränsar den totala mängden additiv som får frigöras från materialet (förordning 10/2011). Detta kan kanske ses som en grupperingsstrategi men är snarast en gräns för vad som kan uppnås vid tillverkningen (punkt 25 i förordningens ingress).

Livsmedelstillsatser är ämnen som avsiktligt tillsätts livsmedel. De måste utvärderas (av EFSA) och tillståndsprövas (av kommissionen). Utvärderingen innefattar miljöeffekter när så är lämpligt (förordning 1333/2008, artikel 1). Bedömningen ska ske med hänsyn till sannolikt dagligt intag av den aktuella tillsatsen från alla källor (artikel 11.1 b) men verkar inte innefatta en bedömning av blandningar som inkluderar andra ämnen.

Enligt vägledningsdokument är gruppering tillåten när teststrategier utformas. Sökanden bör utforma testningen

on a case-by-case basis taking into account physicochemical data on the compound, toxicity data on structurally related compounds and available information on structure activity relationships.

Gruppering är också möjlig för att erhålla kvantitativa toxikokinetiska och toxikodynamiska data för att beräkna "Compound Specific Adjustment Factors, CSAFs" för blandningen:

Toxicokinetic data can also be of value in developing adjustment factors for groups of related chemicals that share common physical or chemical characteristics or toxicokinetic or toxicodynamic pathways.

(EFSA 2012)

Det finns också en förordning 1831/2003 om livsmedelstillsatser. I kommissionens tillämpningsförfordning avseende denna sägs att:

Om en tillsats har flera beståndsdelar får dessa bedömas var och en för sig med avseende på konsumentsäkerhet och hänsyn sedan tas till den kumulativa effekten (om det går att visa att beståndsdelarna inte påverkar varandra). I annat fall ska tillsatsen bedömas i sin helhet.

(förordning 429/2008, bilaga II, Allmänt)

### *Växtskyddsmedel och bekämpningsmedelsrester*

Växtskyddsmedel (Plant protection products, PPP) är bekämpningsmedel för jordbruks- eller trädgårdsanvändning som ska begränsa skador på grödor, påverka tillväxt eller bevara grödor efter skörd. De måste tillståndsprövas före användning enligt förordning 1107/2009. Godkännande är en process i två steg, som startar med godkännande av det verksamma ämne som används i produkten. Detta innefattar farobedömning och en riskbedömning (hälsa och miljö) för det verksamma ämnet i minst en typisk användning. Särskilt godkännande krävs också för skyddsämnen och synergister i växtskyddsmedlet. Skyddsämnen är ämnen eller blandningar som tillsätts växtskyddsmedlet för att eliminera eller begränsa fytotoxiska effekter. Synergister är ämnen eller blandningar som, trots att de har obefintlig eller ringa verkan mot skadedjur, kan ge verksamma ämnen i ett växtskyddsmedel ökad verkan (förordningen artikel 2.1–2.3).

Det färdiga växtskyddsmedlet kräver sedan ett separat godkännande i varje medlemsstat. Riskbedömningen avser både akuta och långsiktiga effekter och utgår ofta från hela blandningen ("whole-mixture approach"). Kumulativa och synergistiska effekter från andra användningar av det verksamma ämnet eller metaboliter av det verksamma ämnet måste beaktas<sup>12</sup>.

Godkännande av ett verksamt ämne är ett komplicerat förfarande som innefattar ett yttrande från EFSA. Myndigheten har också utvecklat särskild vägledning om bedömningen av kombinationseffek-

---

<sup>12</sup> Framgår av kommissionens genomförandeförordning 283/2013, bilagan del A punkt 6.9. Detta nämns också i bilagan till förordningen 284/2013.

ter och synergistiska effekter från grupper av verksamma ämnen (se kap. 4.5).

Godkännande av ett växtskyddsmedel innefattar ett krav att bedöma högsta tillåtna resthalter för det verksamma ämnet i livsmedel. Gränsvärden sätts av EFSA enligt förordningen 396/2005. När gränsvärden beslutas måste hänsyn tas till

att människor exponeras för kombinationer av verksamma ämnen som har kumulativa och eventuellt sammanlagda och synergistiska effekter på människors hälsa.

(ingressen punkt 6)

Direktiv 128/2009 om en ram för gemenskapens åtgärder för att uppnå en hållbar användning av bekämpningsmedel innebär ett ramverk för att begränsa oönskade effekter av användning av växtskyddsmedel. Direktivet genomförs på nationell nivå. Direktivet gör klart att medlemstaterna kan introducera villkor som begränsar användningen av medlen när detta är motiverat bl.a. av lokala egenskaper hos jordbruksmarken eller behovet att bevara skyddade områden.

Förordningen om växtskyddsmedel är en av de lagstiftningar i EU där substitutionsprincipen har införts (se kap. 5). Ett verksamt ämne kan identifieras som en kandidat för substitution om vissa kriterier är uppfyllda. Ett medel som har en kandidat för substitution som verksamt ämne kan vägras godkännande om en jämförande bedömning visar att det finns säkrare alternativ (artikel 50 och bilaga IV i förordningen).

### *Bekämpningsmedel: biocidprodukter*

Biocider är bekämpningsmedel för användning utanför jordbruket (desinfektionsmedel, konserveringsmedel, rodenticider osv.). De regleras i förordningen 528/2012 och kräver godkännande enligt ett förfarande som liknar det som tillämpas för växtskyddsmedel.

Förordningen innehåller ett tydligt krav på att en riskbedömning av blandningar måste ske i vissa fall. Enligt artikel 19.1 får biocider inte i sig eller till följd av resthalter ha några omedelbara eller fördröjda oacceptabla effekter på människors hälsa eller miljön. Vid bedömningen måste hänsyn tas till kumulativa och synergistiska effekter.

Enligt datakraven för produkter i bilaga III ska produktkombinationer bedömas i fråga om biocidprodukter som är avsedda att god-



kännas för användning tillsammans med andra biocidprodukter (avdelning 1 punkt 8.5.4.). När riskbedömningar för biocidprodukter utvärderas

ska bedömningsorganet sammanställa resultaten för det verksamma ämnet och resultaten för potentiellt skadliga ämnen för att få en samlad bedömning för hela biocidprodukten. Denna bedömning ska också ta hänsyn till de sannolika kumulativa eller synergistiska effekterna.

(bilaga VI punkt 53)

Potentiellt skadliga ämnen är ämnen med kända farliga egenskaper (artikel 3 f).

Av intresse är också hänvisningen till REACH i artikel 8.3:

Om den utvärderande behöriga myndigheten anser att de kumulativa effekterna av användningen av biocidprodukter som innehåller samma eller andra verksamma ämnen inger betänkligheter avseende människors eller djurs hälsa eller miljön ska den dokumentera sina synpunkter i enlighet med kraven i de relevanta delarna av avsnitt II.3 i bilaga XV till förordning (EG) nr 1907/2006 och ta med denna dokumentation i sina slutsatser.

En hänvisning görs alltså till bedömningen av ämnen och blandningar enligt REACH.

Sammanfattningsvis gäller alltså, att riskbedömning av blandningar krävs enligt biocidförordningen, men bara för blandningar i den aktuella biocidprodukten eller för det fall flera biocidprodukter är avsedda att användas tillsammans. Det finns inget krav på att bedöma kombinationseffekter från ämnen som kommer från andra källor (oavsiktliga blandningar). Detta lämnas till REACH, i den mån sådana effekter faktiskt kan sägas hanteras av REACH.

I fråga om grupperingar gäller enligt bilaga IV att om vissa kriterier är uppfyllda kan validerade QSAR-modeller användas för att indikera förekomsten, men inte frånvaron, av en viss farlig egenskap.

Enligt bilaga IV gäller också att ämnen vars fysikalisk-kemiska, toxikologiska och ekotoxikologiska egenskaper är likartade, eller följer ett regelbundet mönster på grund av att ämnena liknar varandra i strukturellt hänseende får betraktas som en grupp med hjälp av ”read-across” i tillämpliga fall. Likhetererna kan baseras på en gemensam funktionell grupp, gemensamma utgångsämnen eller en trend när det gäller förändringen av en egenskaps styrka inom kategorin.

Riskhanteringen baseras också på grupper och på principen att verksamma ämnen med följande egenskaper i allmänhet inte ska god-

kännas: CMR 1A och 1B, hormonstörande ämnen, PBT eller vPvB. (Artikel 5). Artikel 10 innehåller en lista över dessa ämnen och några andra som utgör kandidater för substitution som inte ska tillåtas i biocidprodukter om det finns säkrare alternativ.

### *Läkemedel*

EU-lagstiftningen om läkemedel reglerar humanläkemedel (direktiv 2001/83) och veterinärmedicinska läkemedel (direktiv 2001/82).

För humanläkemedel måste en analys av risk/nytta genomföras. Detta innefattar interaktioner med andra läkemedel och andra typer av interaktion (t.ex. med alkohol, tobak och livsmedel) som kan påverka läkemedlets effekt (direktiv 2001/83 artikel 59.1 c).

En miljöriskbedömning ska genomföras enligt artikel 8.3 ca) som ska innehålla:

Bedömning av läkemedlets eventuella miljörisker. Denna miljöpåverkan ska studeras och särskilda åtgärder för att minska den ska tas fram i respektive fall.

Diskussionen om påverkan från läkemedel i miljön har lett till en översyn av kommissionen under ramdirektivet för vatten.

Kommissionen har nyligen publicerat ett meddelande (KOM [2019] 128 slutlig) som innehåller en genomgång av de frågor som diskuterats men inte många konkreta åtgärder. Det erkänns att ytterligare forskning behövs om

Möjliga effekter på människan av (kronisk) exponering för låga nivåer av läkemedel via miljön, med hänsyn till eventuella kombinerade effekter från flera ämnen och utsatta delpopulationer.

För veterinärmedicinska läkemedel måste en bedömning göras av riskerna för människors och djurs hälsa och för miljön. Kraven på miljöriskbedömningen är mer utvecklade än för humanmediciner (direktiv 2001/82 bilaga I avdelning 1 del 3 kapitel 1 punkt 6). Hela blandningen måste bedömas (om läkemedlet är en blandning) men det sker inte någon utvärdering av effekter från kombinerad eller aggregerad exponering i miljön.

### *Kosmetiska produkter*

Enligt EU-förordningen 1223/2009 om kosmetiska produkter ska det för varje kosmetisk produkt som släpps ut på marknaden finnas en säkerhetsrapport. Rapporten ska innehålla sammansättningen av produkten och den toxikologiska profilen tillsammans med en bedömning av säkerheten hos slutprodukten (förordningen bilaga I). Tänkbara interaktioner mellan ämnen i den kosmetiska produkten ska bedömas. Detta nämns också i kommissionens beslut om riktlinjer för tillämpning av bilaga I (beslut 2013/674) och i vägledning från den vetenskapliga kommittén (SCCS 2018).

I ingressen till förordningen understryks att

Vid säkerhetsbedömningar av ämnen, särskilt de som klassificerats som CMR-ämnen i kategori 1A eller 1B, bör hänsyn tas till den generella exponeringen för sådana ämnen från alla källor.

(punkt 33)

Detta återspeglas i artikel 15 2d i lagtexten. Behovet av samarbete och utbyte av data mellan de berörda myndigheterna (SCCS, ECHA, EFSA och EMA) när den totala exponeringen ska bedömas för sådana ämnen understryks i vägledningen (appendix 5).

Att identifiera och farobedöma en del ämnen som ingår i kosmetiska produkter (t.ex. naturliga oljor) kan vara problematiskt av samma skäl som gäller för UVCB-ämnen i REACH. Detta diskuteras också i vägledningen.

Vad gäller gruppering tillåter förordningen om kosmetiska produkter ”read-across” som utgår från den kemiska strukturen och egenskaper hos relaterade ämnen i samband med riskvärdering av både ingredienser (bilaga I punkt 8 samt vägledningen) och den färdiga produkten (punkt 41 i ingressen till förordningen). Gruppering av ämnen och utnyttjande av data från QSAR-modeller är tillåtet enligt kommissionens beslut om riktlinjer.

Förordningen innehåller positivlistor över ämnen som får användas för särskilda ändamål (färgämnen, konserverande ämnen, UV-filter). Mer än tusen ämnen är förbjudna för användning i kosmetiska produkter eller föremål för restriktioner. Vilka de är framgår av listor i bilagorna till förordningen.

Bedömningen av en ingrediens i kosmetiska produkter för säkerhetsrapporten ska ta hänsyn till aggregerad exponering av ingrediensen från olika typer av kosmetiska produkter (SCCS 2018).

Förordningen om kosmetiska produkter reglerar inte ekotoxikologiska risker med produkterna. REACH är tillämplig för sådana risker, men det bör då påpekas att REACH generellt inte hanterar aggregerad exponering från olika produkter.

#### *Särskilda produkter och varor*

Det finns ett antal olika produkter och varor som är reglerade med avseende på innehållet av farliga kemikalier (ofta CMR-ämnen och SVHC-ämnen). Dessa regler avser i allmänhet särskilda exponeringssituationer och innehåller inte förfaranden för riskbedömning. Produkter och varor kan också regleras med stöd av avdelning VIII i REACH (begränsningar).

Exempel på sådan lagstiftning är:

- Leksaker (direktiv 2009/48),
- Medicintekniska produkter (förordningar 2017/745 och 2017/746),
- Elektroniska produkter (Rohs, direktiv 2011/65),
- Uttjänta fordon (direktiv 2000/53)
- VOC i färger (direktiv 2004/42)
- Tvättmedel (förordning 648/2004).

### **3.5.3 Utsläpps-orienterad lagstiftning**

Ett antal direktiv hanterar storskaliga aktiviteter som kan åstadkomma förorening i olika delar av miljön. Sådan lagstiftning har traditionellt reglerat effekter i olika miljötyper (luft, vatten osv.), men detta har i fråga om industriutsläpp ersatts av ett integrerat angreppssätt.

#### *Direktivet om industriutsläpp*

Direktivet 2010/75 om industriutsläpp är det huvudsakliga instrumentet inom EU som reglerar utsläpp från industrianläggningar. Direktivet ersätter det tidigare IPPC-direktivet (direktiv 2008/1) men har ett vidare tillämpningsområde och har inkorporerat ett antal rättsakter som tidigare reglerade särskilda industriaktiviteter.

Enligt direktivet om industriutsläpp ska omkring 50 000 industrianläggningar uppfylla krav i tillstånd som ges av myndigheterna i medlemsstaterna. Tillstånden innehåller villkor som gäller alla miljöaspekter på verksamheten, som utsläpp till luft, vatten, mark, generering av avfall, råvaruanvändning, energieffektivitet, buller, skydd mot olyckor och återställning av området när verksamheten avslutats.

Tillstånden innehåller gränsvärden för utsläpp som baseras på bästa tillgängliga teknik (BAT), vilken beskrivs i BREF-dokument (Best available techniques REFerence documents) som publicerats av kommissionen för cirka 30 olika sektorer och som regelbundet uppdateras.

Tillstånden ska innehålla gränsvärden för utsläpp av förorenande ämnen som förtecknas i bilaga 2 och för andra föroreningar ”som den berörda anläggningen kan antas släppa ut i betydande mängder, med beaktande av ämnenas beskaffenhet och förmåga att överföra föroreningar från ett medium till ett annat” (artikel 14.1 a). Listan i bilaga II innehåller breda kategorier och grupper (metaller och metallföreningar, suspenderade material, bekämpningsmedel osv.).

Mer detaljerade gränsvärden kan anges i BREF-dokumentet. Det finns inte några detaljerade bestämmelser om hur riskbedömningen av kemikalieföroreningar ska gå till. Detta kan baseras på kunskap som genererats i andra sammanhang (REACH t.ex.) och kan i gränsvärdena inkludera grupper och koncept från toxikologin för blandningar, som t.ex. toxiska ekvivalensfaktorer (TEF) för dioxiner.

### *Rening av avloppsvatten*

Direktiv 91/271 om rening av avloppsvatten från tätbebyggelse uppställer minimikrav på rening av avloppsvatten från tätorter av viss storlek och från vissa industriella verksamheter. Kraven innebär att standarden för vattenrening ska uppnå en viss nivå (primär och sekundär rening av specificerad kvalitet) och reglerar inte enskilda kemikalier.

Krav på vattenrening kan ställas högre beroende på behov som följer av lokala miljöfaktorer (såsom biologisk rening). Det finns naturligtvis ett nära samband med den miljökvalitet som ska uppnås enligt ramdirektivet för vatten (se nedan).

### *Miljökonsekvensbeskrivningar*

Större projekt som kan ha en betydande påverkan på miljön måste bedömas i en miljökonsekvensbeskrivning (MKB). Detta följer av MKB-direktivet 2011/92. Beskrivningen ska tas fram av den projektansvarige och kommer att ingå i processen i en medlemsstat för att bedöma och ge tillstånd till projektet.

En MKB ska identifiera direkta och indirekta effekter på hälsa och miljö som träffar människor, fauna och flora, mark, vatten, luft, klimat och landskap liksom materiella tillgångar och kulturarv. Interaktionen mellan dessa faktorer måste ingå i beskrivningen.

En MKB ska i princip indentifiera all påverkan av projektet, inklusive påverkan från kemikalier. Detta ska teoretiskt innefatta effekter av blandningar, även oavsiktliga blandningar<sup>13</sup>.

Ambitionsnivån är mycket hög enligt bilaga IV punkt 5. Beskrivningen ”bör innefatta den direkta inverkan, liksom varje indirekt, sekundär, kumulativ, gränsöverskridande, kort-, medellång- eller långsiktig, bestående eller tillfällig, positiv eller negativ inverkan av projektet.”

Direktivet reglerar dock inte på något sätt hur inverkan av kemikalier ska bedömas. Information om detta får hämtas från andra källor.

### **3.5.4 Recipient-orienterad lagstiftning**

Den tredje typen av EU-lagstiftning är den som fokuserar på särskilda miljösektorer som recipienter för kemisk förorening. Vi har inkluderat arbetarskyddslagstiftning under denna rubrik eftersom den innehåller ett allmänt övergripande mål – att tillhandahålla en säker och hälsosam arbetsmiljö. I fråga kemikalier har arbetarskyddsreglerna i övrigt många likheter med ämnesrelaterad lagstiftning som REACH.

### *Vattenförorening, ytvatten*

Ramdirektivet för vatten (2000/60) är en lagstiftning med brett tillämpningsområde som syftar till att etablera en god status för allt ytvatten och för grundvatten. Detta innefattar åtgärder mot förorening av prioriterade ämnen, dvs. sådana som valts ut från ämnen

---

<sup>13</sup> Se bilaga III och IV i direktivet.

som innebär påtaglig risk för eller via vattenmiljön, inklusive risker för vatten som används för uttag av dricksvatten. För sådana föroreningar ska åtgärder vidtas för att begränsa och, för prioriterade farliga ämnen, säkerställa att utsläpp och spill upphör (artikel 16.1).

Direktiv 2008/105, uppdaterat enligt direktiv 2013/39, grundas på ramdirektivet för vatten och etablerar högsta godtagbara koncentrationer, s.k. miljökvalitetsnormer, för 45 föroreningar (i vissa fall grupper av relaterade föroreningar) som årsmedelvärden eller maxivärden. Medlemsstaterna måste vidta åtgärder för att uppnå dessa standarder och för att övervaka föroreningarna i vatten (i vissa fall i fisk). Många av föroreningarna är bekämpningsmedel.

Dessutom har åtta ämnen placerats på en bevakningslista. Ämnena ska övervakas i syfte att bidra med underlag för framtida prioriteringsåtgärder (kommissionens beslut 2018/840).

Det finns ett stort antal vägledningsdokument för tillämpningen av ramdirektivet. Vägledningsdokumentet om prioriterade ämnen (EC 2011b) innehåller ett kapitel om toxicitet hos blandningar för grupper av ämnen med tillämpning av metodiken för giftenheter (toxic unit, TU). Enligt vägledningen ska miljökvalitetsnormerna säkerställa att

all direct and indirect exposure routes in aquatic systems i.e. exposure in the waterbody via water and sediment or via bioaccumulation, as well as possible exposure via drinking water uptake, are accounted for.

Utöver denna hänvisning till aggregerad exponering och gruppering av ämnen för beräkningen av miljökvalitetsnormer finns det inga regler om kombinationseffekter i ramdirektivet, men det finns nära kopplingar till regler om bekämpningsmedel och till REACH.

### *Grundvatten och dricksvatten*

Grundvattendirektivet 2006/118 etablerar gränsvärden för god grundvattenkvalitet avseende nitrater och verksamma ämnen i bekämpningsmedel (0,1 µg/l per aktivt ämne, 0,5 µg/l totalt). Direktivet innehåller också vägledning för utvecklingen av andra riktvärden i medlemsstaterna vid behov.

Dricksvattendirektivet 98/33 innehåller en lista över gränsvärden för kemikalier i dricksvatten som innefattar värdena i grundvattendirektivet men är mer omfattande. Medlemsstaterna måste övervaka

förekomsten av dessa kemikalier och vidta åtgärder om gränsvärdena överskrids.

### *Marin miljö*

Ramdirektivet om en marin strategi 2008/56 har en inriktning som liknar den för ramdirektivet för vatten. Direktivets målsättning är att uppnå god miljö kvalitet för marina vatten<sup>14</sup> till år 2020.

God miljö kvalitet betyder bl.a. att

Koncentrationer av främmande ämnen håller sig på nivåer som inte ger upphov till förorenings effekter.

(bilaga I)

Vad som menas med ”förorenings effekter” är inte definierat, men en hänvisning finns till de prioriterade ämnena enligt ramdirektivet för vatten (bilaga III tabell 2). Större ändringar i ramdirektivet när det gäller riskbedömning av blandningar och gruppering kan därför få konsekvenser för tillämpningen av direktivet om en marin strategi.

Medlemsstaterna ska utveckla marina strategier för att uppnå god miljö status. Dessa strategier ska uppdateras vart sjätte år. De ska innehålla en bedömning av vattenstatus och mål för god miljö status baserat på ett övervakningsprogram. Ett åtgärdsprogram ska sedan tas fram med syftet att uppnå god miljö status.

Genomförandet av direktivet har naturliga kopplingar till de existerande internationella avtalen på regional nivå om vattenkvalitet, som OSPAR för Nordostatlanten och HELCOM för Östersjön.

### *Luftförorening*

EU:s luftkvalitetsdirektiv 2008/50 och 2004/107 reglerar de viktigaste föroreningarna som härrör från industriella verksamheter, förbränningsanläggningar, trafik osv.<sup>15</sup> Ett syfte är att definiera mål för luftkvaliteten, så att skadliga effekter på människors hälsa och på miljön som helhet kan undvikas, förebyggas eller minskas. Direktiven fast-

---

<sup>14</sup> Vatten utanför territorialgränsen och vissa kustvatten som inte regleras av ramdirektivet för vatten.

<sup>15</sup> Svaveldioxid, kväveoxid och andra kväveoxider, partiklar (PM 10 och PM 2,5), bly, bensen och kolmonoxid täcks av direktiv 2008/50, medan arsenik, kadmium, nickel och PAH behandlas i direktiv 2004/107.



ställer målvärden för föroreningarna som på sikt ska uppnås liksom hälsorelaterade gränsvärden och kritiska nivåer för miljön. Miljöövervakning och information till allmänheten behandlas också. Direktiven behandlar inte kombinationseffekter och grupperingar som sådana, men polyaromatiska kolväten (PAH) regleras som en grupp där benzo(a)pyren behandlas som en markör för cancerrisk för hela gruppen.

### *Strategin för markskydd*

Det finns inte någon särskild EU-lagstiftning som avser skyddet av mark från förorening av kemikalier. Ett försök att införa ett direktiv om markförorening röstades ned i rådet år 2006. En kort rapport från kommissionen om ämnet publicerades 2012 (COM/2012/046 final).

### *Avfallslagstiftning*

Ramdirektivet om avfall (2008/98/EC) innehåller ett antal målsättningar, av vilka en är att avfall med farliga egenskaper ska behandlas säkert. Identifieringen av sådant avfall baseras på farlighetskriterier i CLP-förordningen. Om avfallet är en blandning gäller kriterierna i CLP för blandningar. Testning av hela blandningen är också ett alternativ. På detta grundas en särskild avfallslista som identifierar avfallstyper med farliga egenskaper (kommissionens beslut 2000/532).

För avfall som återanvänds eller återvinns kan det etableras kriterier för ”inte längre avfall” för material som inte längre behöver underkastas avfallsreglerna. För sådana material gäller i stället REACH i princip. Ett meddelande från kommissionen i samband med handlingsplanen för den cirkulära ekonomin diskuterar åtgärder som avser samordningen mellan kemikalie- varu- och avfallslagstiftning (KOM 2018, 32 slutlig).

Avfallslagstiftningen fokuserar på att bedöma potentiell exponering från farliga kemikalier i olika typer av avfallsströmmar. Om och när kemikalielagstiftningen utvecklas i fråga om kombinationseffekter och grupper är det viktigt att inte glömma avfallsreglerna.

### *Arbetarskydd*

EU-lagstiftningen om arbetstagares säkerhet och hälsa grundas på ramdirektivet 89/391. Det allmänna syftet är att införa åtgärder som ska stimulera till förbättringar för säkerhet och hälsa på arbetsplatsen. Detta direktiv kompletteras bl.a. av direktivet 98/24 om kemiska agenser i arbetet och direktiv 2004/37 om risker vid exponering för carcinogener eller mutagena ämnen i arbetet.

Direktiv 98/24 etablerar en skyldighet för arbetsgivare att samla in information om farliga agens (ämnen eller blandningar) som används på arbetsplatsen, att analysera exponeringen och bedöma möjliga hälsorisker. Hygieniska gränsvärden (OELV eller OEL) finns för ett stort antal agens för att bistå med detta. Dessa värden kan jämföras med, men är inte identiska med, DNEL-värden för exponering som sätts av REACH.

I artikel 4.4 i agens-direktivet sägs

När det gäller verksamheter som innebär exponering för flera farliga kemiska agenser, ska risken bedömas på grundval av den sammantagna risk som alla dessa kemiska agenser utgör.

Vägledning för tillämpningen av dessa bestämmelser innehåller begreppet ”Homogenous Exposure Group” (HEG) som är en kombination av en viss arbetsuppgift och exponeringen i denna uppgift för kemiska agens med samma effekt. Summan av koncentrationerna kan sedan jämföras med gränsvärdet (OELV eller nationell ELV).

Uttalad vägledning om gruppering och kombinationseffekter har inte tagits fram på EU-nivå, men nyare vägledning om härledningen av OEL utesluter inte att sådana aspekter beaktas. (SCOEL 2017). Efter den senaste översynen av REACH har SCOEL-kommittén avskaffats och ersatts av riskbedömningskommittén under REACH, där frågan om exponering från oavsiktliga blandningar kan aktualiseras.

EU-lagstiftningen innehåller minimikrav för skyddsnivån och striktare nationella krav kan införas när lagstiftningen genomförs i medlemsstaterna. De svenska reglerna berörs kort i följande avsnitt.

### 3.6 Svensk policy-utveckling och lagstiftning

#### *Det svenska miljömålet ”Giftfri miljö”*

Sverige har etablerat ett antal mål för miljöpolitiken och för tillämpningen och utvecklingen av lagstiftningen. Ett av dessa handlar om en giftfri miljö:

Förekomsten av ämnen i miljön som har skapats i eller utvunnits av samhället ska inte hota människors hälsa eller den biologiska mångfalden. Halterna av naturfrämmande ämnen är nära noll och deras påverkan på människors hälsa och ekosystemen är försumbar. Halterna av naturligt förekommande ämnen är nära bakgrunds nivåerna.

Det finns ett antal delmål om vad som krävs för att nå det övergripande målet; två av dessa är av särskilt intresse för denna rapport:

- Den sammanlagda exponeringen för kemiska ämnen via alla exponeringsvägar inte är skadlig för människor eller den biologiska mångfalden.
- Kunskap om kemiska ämnens miljö- och hälsoegenskaper är tillgänglig och tillräcklig för riskbedömning.

Målet giftfri miljö är långifrån uppnått. I den senaste utvärderingen av utvecklingen konstaterar Naturvårdsverket bl.a. att ett steg i riktning mot bättre måluppfyllnad skulle vara att den svenska regeringen arbetade för en EU-lagstiftning för att hantera kombinationseffekter, inklusive metodik för att för att bedöma exponering från flera källor som regleras av olika lagstiftningar. Myndigheten påpekar att detta skulle kräva att någon har ett övergripande ansvar och att en koordinering skulle krävas som gick utöver gränserna mellan lagstiftningar och myndigheter (Naturvårdsverket 2019).

#### *Den svenska miljöbalken och andra nationella regler*

Miljöbalken (SFS 1998:808) innehåller ett kapitel 14 om kemikalier, som mest innehåller administrativa regler. Som nämnts ovan innehåller 2 kap. 3 § en hänvisning till försiktighetsprincipen och 2 kap. 4 § innehåller substitutionsprincipen.

Dessa regler är allmänt tillämpliga och kan främst tillämpas på områden där det inte finns harmoniserad lagstiftning på EU-nivå utan endast minimiregler, som industriutsläpp, vattenskydd och arbetarskydd. Bestämmelserna hänvisas ofta till i individuella fall som

handlar om utformningen av miljöskyddsåtgärder. Nationella restriktioner eller förbud som gäller kemikalier kan också införas på områden där detaljerade EU-regler saknas eller ännu inte har införts. Några exempel på detta och några äldre svenska kemikaliereregler finns i en förordning<sup>16</sup>.

Detaljerade nationella regler kan införas genom regeringsförordningar eller genom föreskrifter/vägledning som utfärdas av myndigheter. Vi har inte kunnat identifiera några sådana regler om gruppering av kemikalier eller om kombinationseffekter som avviker på ett grundläggande sätt från internationell lagstiftning. Individuella exempel finns dock där dessa koncept har tillämpats. Att etablera hygieniska gränsvärden (OEL) inom arbetarskyddet är ett exempel där gruppering tillämpats nationellt, så att ett gränsvärde gäller för alla medlemmar i gruppen<sup>17</sup>. Det finns också exempel på nationella gränsvärden där additiva effekter uttryckligen har beaktats. Additiva och synergistiska effekter nämns i den nationella vägledningen (AFS 2011:18). Tillägg ("noter") till det hygieniska gränsvärdet, oftast en bokstav, används ibland både i EU och i Sverige. Buller-noten (B) har använts i Sverige för att hantera kombinationseffekter mellan specificerade kemikalier och buller som kan leda till hörselnedsättning. Detta har senare också införts på EU-nivå.

### 3.7 Sammanfattning och allmänna slutsatser

#### *Utvecklingen av policy-instrument*

Kombinationseffekter och gruppering är inte ämnen som behandlas i de globala ramverken (som SAICM) eller kemikalie-konventionerna (som POPs). Det vore dock rimligt att introducera dessa frågeställningar i diskussionen om utvecklad kemikalie-kontroll i SAICM-ramverket.

Policyinstrument på EU-nivå har dock behandlat dessa frågor (se 3.4), särskilt meddelandet om kombinationseffekter och den utlovade strategin för giftfri miljö inom ramen för det sjunde miljöhandlingsprogrammet. Utlovade inspel till dessa strategier har ännu

---

<sup>16</sup> Förordning (1998:944) om förbud m.m. i vissa fall i samband med hantering, införsel och utförsel av kemiska produkter.

<sup>17</sup> Arbetsmiljöverkets författningssamling AFS 2018:1. Exempel är diisocyanater, laktater, ftalater and proteolytiska föreningar men också skärvätskor i aerosolform och metallföreningar.

inte presenterats av kommissionen. Inte heller har de lett till ny lagstiftning. På senare tid har fokus i stället legat på utvecklingen av ny vetenskaplig vägledning (se kap. 4 och 5).

### *Utvecklingen av EU-lagstiftningen*

I den studie som utgjorde grunden för kommissionens meddelande år 2011 om kombinationseffekter (Kortenkamp et al. 2009) ingick en studie av 21 existerande EU-lagstiftningar som hanterade kemikalieriska. Slutsatsen drogs (del 2 av studien) att endast fyra av dessa kunde sägas hantera toxiciteten hos blandningar:

- REACH-förordningen, beroende på vägledningen om hur ämnen ska bedömas med avseende på PBT/vPvB-egenskaper. Denna tillämpas för isometriska blandningar, ämnen med många beståndsdelar (MCS) och ämnen med okänd och varierande sammansättning (UVCB), som t.ex. petroleumprodukter och surfaktanter.
- CLP-förordningen ställer detaljerade krav på farobedömningen av avsiktliga blandningar för kommersiell användning. Vad som föreskrivs är i) testning av hela blandningen, ii) koncentrationsaddition eller iii) summametoden, som är en summa av de relevanta komponenterna i blandningen vägd med avseende på toxicitet och en efterföljande analys av om den relativa mängden av de relevanta beståndsdelarna är över eller under en specificerad nivå.
- Förordningen 396/2005 om högsta halter bekämpningsmedelsrester i livsmedel och foder innehåller incitament för utvecklingen av metoder för riskbedömning av blandningar. Uppgiften att utveckla fungerande bedömningsmetoder har getts till EFSA.
- Direktivet 2008/1 om industriförorening (IPPC)<sup>18</sup> hänvisar till det kompletterande direktivet om avfallsförbränning, och detta innehåller utsläppsgränsvärden för blandningar av dioxiner och furaner baserat på konceptet för toxikologiska ekvivalensfaktorer (TEF).

Det framgår av vår uppdaterade och utvidgade genomgång av lagstiftningen att lite har ändrats under det senaste decenniet. De enda lagstiftningar i vilka tydliga krav införts på riskbedömning av bland-

---

<sup>18</sup> Ersatt av en senare lagstiftning, se 3.5.3.

ningar är förordningen 528/2012 om biocidprodukter och förordningen 1107/2009 om växtskyddsmedel, som också behandlar kombinationseffekter.

Recipient-inriktad lagstiftning, som ramdirektivet för vatten, omfattades inte av den översyn som gjordes år 2009. Slutsatsen drogs dock att olika sätt att utveckla dessa lagstiftningar borde studeras i syfte att ta hänsyn till och förbättra riskbedömningen av realistiska komplexa exponeringsscenarioer. Vi föreslår i rekommendation 6.10 att ramdirektivet för vatten utvecklas för att tillhandahålla bättre återkoppling till ämnes- och utsläpps-inriktade lagstiftningar.

### *Gruppering av kemikalier*

I fråga om gruppering av kemikalier vid riskbedömningar är bilden annorlunda än i fråga om kombinationseffekter. Det finns få bestämmelser i lagstiftning om obligatorisk gruppering, men ämnen har i många individuella fall ändå grupperats och reglerats. Detta gäller särskilt ämnen med farliga egenskaper som CMR/PBT/vPvB. Det faktum att lagtexterna ofta talar om individuella ämnen som föremål för reglering har inte hindrat att grupper i praktiken har reglerats, exempelvis dioxiner. Vi föreslår att regler om grupperingar utvecklas i REACH (rekommendation 6.8).

### *Brister i EU-lagstiftningen*

Utöver det faktum att kraven på riskbedömning av blandningar inte är enhetliga och dessutom otillräckliga har vår genomgång av den befintliga lagstiftningen identifierat tre grundläggande problem med EU:s kemikalielagstiftning:

- Det finns nästan inte några länkar mellan de olika lagstiftningarna (problemet med rättsliga stuprör). Om oavsiktliga blandningar behöver riskbedömas är det särskilt anmärkningsvärt att mycket få kopplingar finns på regelnivå mellan recipient-orienterad lagstiftning, som ramdirektivet för vatten, och ämnes/utsläppsrelaterad lagstiftning, som REACH. Flera av våra förslag syftar till att etablera sådan länkar och att säkerställa att tillräckliga data om användning,

utsläpp och exponering finns tillgängliga (rekommendation 6.2–6.5, 6.10).

- När ett krav på att bedöma kombinationseffekter ingår i lagstiftningarna klargörs ibland inte om det är fråga om aggregerad exponering från ett ämne, kombinationseffekter från en väldefinierad avsiktlig blandning eller om ett bredare tillämpningsområde är avsett, så att oavsiktliga eller tillfälliga blandningar ska omfattas. Livsmedelslagen är ett exempel. Det är då oklart vad som behöver behandlas i subsidiära regler eller vägledning. Vi diskuterar detta i rekommendation 6.1.
- Även om principen om att förorenaren betalar ska tillämpas, kan individuella aktörer på marknaden inte göras ansvariga för utsläpp som härrör från ämnen som släpps ut på marknaden av andra aktörer. Även för lagstiftningar där en individuell riskbedömning görs (t.ex. registrering i REACH) borde det dock vara möjligt att utveckla lagstiftningen. Ett sätt vore att kräva att redan känd information om andra källor till exponering ska beaktas när risken bedöms av en individuell aktör. Ett annat sätt vore att öka datakraven (farlighet och exponering/användning) när risker från oavsiktliga blandningar kan misstänkas. En del av dessa frågor kan behandlas i ett övergripande ramverk för kemikalie-förorening (rekommendation 6.2).





## 4 Riskbedömning av kemikalieblandningar

I detta kapitel sammanfattas det vetenskapliga kunskapsläget om risker med blandningar och hur denna kunskap har implementerats i regulatorisk riskbedömning i EU-lagstiftningen.

I avsnitten 4.1 till 4.3 beskrivs avgränsningar, de viktigaste publikationerna, och förklarningar till centrala begrepp och definitioner. I 4.4 och 4.5 sammanfattas forskningsläget och den regulatoriska implementeringen. Avsnitten 4.6 och 4.7 sammanfattar utvecklingen under de senaste tio åren och slutsatser om vilka hinder som finns för vidare utveckling.

### 4.1 Avgränsningar för litteraturgenomgången

För tio år sedan genomfördes, på uppdrag av Europeiska Kommissionen, en omfattande översikt av forskningsläget för riskerna med kemikalieblandningar (Kortenkamp et al. 2009). Därefter kom ytterligare en rapport på samma tema från de vetenskapliga kommittéerna (EC 2011a). Baserat på dessa två publikationer färdigställde EU-kommissionen sin Kommunikation om *Kombinationseffekter av kemikalier – Kemiska blandningar (The combination effects of chemicals – Chemical mixtures)* (EC 2012a) (se 3.4). I detta dokument presenterades bland annat förslag på olika åtgärder, såsom att utveckla vägledningsdokument för riskbedömning av blandningar, skapa en plattform för kemiska analysdata från monitoringprogram samt finansiera forskning om (i) kemikaliers verkningsmekanismer (*modes-of-action*), (ii) gruppering av ämnen, (iv) interaktionseffekter och (iv) vilka ämnen som bidrar mest till risken i olika blandningar, så kallade *risk drivers*.

Nu, tio år efter den första stora EU-rapporten publicerades, sammanfattar vi utvecklingen som skett sedan dess, både på forsknings-

fronten och i det regulatoriska systemet. Översikten är avgränsad till följande frågor:

1. *Oavsiktligt uppkomna blandningar.* Därmed inkluderas inte tekniska blandningar, såsom kemiska produkter, annat än som exempel när det gäller skadliga effekter. Forskning om önskade effekter av tekniska blandningar, till exempel terapeutiska effekter av mediciner eller effektiviteten av tankblandningar av olika bekämpningsmedel, ingår alltså inte heller.
2. *Generiska metoder för att bedöma risker med blandningar och besluta om säkra exponeringsnivåer för människor eller miljön.* Därmed inkluderas inte specifika metoder, till exempel den så kallade msPAF-metoden<sup>1</sup> för miljöriskbedömning av blandningar för utvalda artgrupper. Specifika blandningar eller effekter används bara som exempel.
3. *Tekniska regler och vägledningsdokument för implementering av EU-regler för riskbedömning av blandningar.* Rättsliga principer och krav i lagstiftningen sammanfattas i kapitel 3. Regelverk i USA och andra länder eller regioner används endast i vissa fall för jämförelse.
4. *Kapitlet handlar bara om risker med kemikalier.* Därmed inkluderas inte forskning om kombinationer av kemiska och icke-kemiska riskfaktorer.

## 4.2 Viktiga publikationer

Mycket har hänt inom området risker med blandningar under de senaste tio åren. Olika organisationer och forskargrupper har vid flera tillfällen sammanställt översikter och diskuterat frågan utifrån olika perspektiv. De viktigaste publikationerna listas nedan. Dessa dokument omfattar tillsammans flera tusen sidor text, som speglar den ackumulerade empiriska och teoretiska kunskapen från några tusen vetenskapliga originalpublikationer på området. I detta kapitel ges en översikt av det viktigaste innehållet i detta omfattande material.

---

<sup>1</sup> msPAF – multisubstance potentially affected fraction of species (de Zwart och Posthuma 2005).

Under skrivandet av denna rapport (April 2018 – Augusti 2019), publicerades åtta viktiga översikter och vägledningsdokument. Dessa skrevs eller sammanställdes av: EU-kommisionens Joint Research Center (JRC) (Bopp et al. 2018, 2019), EFSA (2019), OECD (2018), forskningsprojektet EuroMix (Rotter et al 2018), ATSDR i USA (2018), Rider and Simmons (2018) från US NIEHS och US EPA, samt Boberg et al. (2019) från det danska livsmedelsinstitutet.

Dessförinnan, mellan åren 2010 och 2017 publicerades följande viktiga kunskapsöversikter, vägledningsdokument, konceptuella ramverk och diskussionsartiklar (sorterade efter publikationsår):

Backhaus et al. (2010), Mumtaz (2010), Boobis et al. (2011), EC (2011a), ECETOC (2011a,b), Meek et al. (2011), OECD (2011), Silins et al. (2011), van Gestel et al. (2011), Altenburger et al. (2012), Backhaus och Faust (2012), ECETOC (2012), Kortenkamp et al. (2012), Price et al. (2012a,b), Sexton (2012), Altenburger et al. (2013), Backhaus et al. (2013), EFSA (2013a,b), MacDonell et al. (2013), Meek (2013), Altenburger et al. (2014), Bunke et al. (2014), Cedergreen (2014), EFSA (2014a), Frische et al. (2014), Kienzler et al. (2014), Solecki et al. (2014), Stein et al. (2014), Bopp et al. (2015), EFSA (2015a), KEMI (2015b), Van der Linden et al. (2015), Rider och Simmons (2015), Bopp et al. (2016), Evans et al. (2016), Kienzler et al. (2016), Lamon et al. (2016), Moretto et al. (2016), Solomon et al. (2016), US EPA (2016), Health Canada (2017), van Broekhuizen et al. (2016), och WHO (2017a).

Fem större EU-finansierade forskningsprojekt har arbetat med frågeställningar relaterat till blandningar under den period som denna rapport skrevs: EDC-MixRisk<sup>2</sup>, EuroMix<sup>3</sup>, EUToxRisk<sup>4</sup>, HBM4EU<sup>5</sup>, och SOLUTIONS<sup>6</sup>. Det har även publicerats en översikt av dessa forskningsinitiativ (Bopp et al. 2018). Annan relevant information från dessa projekt har beaktats i detta kapitel i de fall då sådan funnits tillgängliga via projektens hemsidor.

---

<sup>2</sup> EDC-MixRisk – Integrating Epidemiology and Experimental Biology to Improve Risk Assessment of Exposure to Mixtures of Endocrine Disruptive Compounds. <https://edcmixrisk.ki.se/>

<sup>3</sup> EuroMix – A tiered strategy for the risk assessment of mixtures of multiple chemicals. [www.euromixproject.eu](http://www.euromixproject.eu)

<sup>4</sup> EUToxRisk – An integrated European 'flagship' program driving mechanism-based toxicity testing and risk assessment for the 21st century. [www.eu-toxrisk.eu/](http://www.eu-toxrisk.eu/)

<sup>5</sup> HBM4EU – *The European Human Biomonitoring Initiative*. [www.hbm4eu.eu](http://www.hbm4eu.eu)

<sup>6</sup> SOLUTIONS – *Solutions for Present and Future Emerging Pollutants in Land and Water Resources Management*. [www.solutions-project.eu](http://www.solutions-project.eu)

Så kallade *policy briefs* och liknande publikationer används regelbundet för att kortfattat sammanfatta och kommunicera forsknings- och åtgärdsförslag för att minska risker med blandningar. Under arbetet med denna rapport publicerades sådana sammanfattningar av EU-Kommissionens JRC (EC 2018c), Kortenkamp och Faust (2018), Bergman et al. 2019, och Brack et al. (2019). Ytterligare *policy briefs* från de ovan nämnda EU-projekten är på väg att publiceras, men fanns inte tillgängliga i tid för att inkluderas i denna rapport.

## 4.3 Centrala ord och begrepp

### 4.3.1 Skillnader och likheter mellan riskbedömningar av enskilda ämnen och blandningar

*Riskbedömning av blandningar* används i denna rapport synonymt med ”riskbedömning av kemikalieblandningar” (se 2.2), och även med ”bedömning av riskerna med den sammantagna exponeringen för flera kemikalier” (se till exempel OECD 2018, EFSA 2019).

Generellt används samma begreppsapparat för enskilda ämnen som för blandningar, men med vissa modifieringar som förklaras nedan.

EU-lagstiftningen innehåller regler för både *prospektiva bedömningar*, som görs innan en kemikalie sätts på marknaden, används eller släpps ut i miljön, och *retrospektiva bedömningar* som görs för kemikalier som redan används. Pro- och retrospektiva bedömningar skiljer sig åt i olika detaljer, men båda följer en generell struktur bestående av fyra steg:

1. problemformulering
2. exponeringsbedömning
3. farobedömning (steg 2 och 3 görs ofta samtidigt)
4. riskkaraktärisering.

För blandningar är dessa steg inte lika enkla att separera som de är för enskilda ämnen. När man bedömer blandningar behöver de olika stegen vanligtvis behöver organiseras mer integrerat och iterativt.

### *Problemformulering för blandningar*

För enskilda ämnen innebär *problemformuleringen* (steg 1) att definiera vilken kemikalie som ska bedömas. Hur detta ska göras styrs är vanligtvis av lagstiftningen och är helt oberoende av resultaten i kommande steg. Här skiljer sig processen för oavsiktligt uppkomna blandningar. Att definiera den blandning som ska bedömas kräver en hypotes om en förväntad exponeringssituation eller (preliminär) kunskap om ett faktiskt existerande exponeringsscenario (steg 2). Dessutom kan kunskaper om vilka effekter som kemikalierna i blandningen kan tänkas ha (steg 3) spela en viktig roll för problemformuleringen (steg 1).

### *Exponeringsbedömning för blandningar*

*Bedömning av blandexponering* används i denna rapport som synonymt med *exponeringsbedömning för kemiska blandningar* och *bedömning av samexponering*. Exponeringen för enskilda ämnen anges olika beroende på kontexten:

- koncentrationer i olika media i miljön (såsom luft, vatten, jord,)
- koncentrationer i mat, foder, organismer eller i mänsklig vävnad
- den dos som tas upp av en organism per tidsenhet och/eller per kilo kroppsvikt.

Översätter man detta till blandningar betyder det att följande behöver definieras: (i) hur många, och vilka ämnen ingår i blandningen, (ii) koncentrationer eller blandningsproportioner för alla ingående ämnen, och (iii) den totala koncentrationen eller dosen av hela den aktuella blandningen.

För de generella resonemangen i detta kapitel, spelar dosangivelser ingen roll, och därför används begreppen koncentration och dos synonymt om inte annat specifikt anges. Detsamma gäller sammansatta begrepp såsom effektkoncentration (eller dos), koncentration- (eller dos) respons samband, och koncentration- (eller dos) addition.

*Farobedömning av blandningar*

*Bedömning av blandningars toxicitet och farobedömning av blandningar* används synonymt i denna rapport för att benämna processen med att bedöma de inneboende egenskaper hos en blandning som kan orsaka skada i biologiska system.

Precis som för enskilda ämnen, består farobedömningen (steg 3) av blandningar av fyra delar:

- (3a) identifiering av möjliga skadliga effekter,
- (3b) identifiering av dos- eller koncentration- respons samband,
- (3c) statistisk uppskattning av en så kallad *point of departure*, till exempel den högsta dos som inte orsakar skadliga effekter jämfört med den oexponerade kontrollgruppen (*no-observed adverse effect level*, NOAEL) och
- (3d) framtagande av en acceptabel exponering eller ett regulatoriskt gränsvärde, såsom en *predicted no effect concentration* (PNEC) i miljön, eller ett acceptabelt dagligt intag för människor (ADI), eller andra liknande mått på giftighet (till exempel *environmental quality standards*, EQS, *derived no effect level*, DNEL, och, *tolerabelt dagligt intag*, TDI, *acute reference dose*, ArfD, *acceptable occupational exposure level* AOEL, med flera).

För enskilda ämnen utgörs del 3c (identifiering av dos-respons samband) av en statistisk analys av en tvådimensionell dos-responskurva. För blandningar innebär motsvarande process en analys av en tredimensionell "dos-respons-yta" om blandningar innehåller två olika kemikalier. För en blandning med flera kemikalier blir sambandet en yta med  $(n+1)$  dimensioner där  $n$  är antalet komponenter i blandningen. Detta kan dock förenklas genom att från början bestämma blandningsproportionerna för alla ingående ämnen (det vill säga de relativa koncentrationerna av de enskilda ämnena i blandningen). För blandningar gäller därför att resultatet av dos-responsanalysen, det vill säga en *point-of-departure* eller ett gränsvärde, gäller bara för just den specifika blandningen av ämnen i bestämda blandningsproportioner.

Det betyder dock inte att blandningens sammansättning måste vara känd från början. Toxicitetstestning kan även göras med blandningar vars innehåll är okänt och där identifieringen av vilka kemikalier som ingår i blandningen görs först i ett nästa steg, utfall det visar sig att blandningen orsakar skadliga effekter.

Utöver likheterna med bedömningen av enskilda ämnen, så bedöms giftigheten hos blandningar även ofta i relation till en predicerad effekt av blandningen. Det vill säga om blandningens faktiska toxicitet är högre, lägre eller lika stor som prediktionen. Prediktionen i sin tur, baseras på toxicitetsdata för de enskilda ämnena och modeller för hur de samverkar. Till exempel *koncentrationsaddition* (*concentration addition*, CA) eller *oberoende verkan* (*independent action*, IA). Dessa två standardmodeller presenteras i mer detalj i avsnitt 4.4.1 nedan.

Om blandningens faktiska toxicitet avviker från den som modellen förutspått brukar man prata om *samverkans effekter*. Om effekten är större kallas det för *synergieffekt*, och om den är mindre kallas den *antagonistisk*. Dessa begrepp är dock inte väl definierade och därför är det bättre att använda mer beskrivande termer för att beskriva samverkans effekter, till exempel *större än additivitet* eller *mindre än additivitet*. Utan sådana preciseringar använder vi i denna rapport begreppen *synergi* och *antagonism* för effekter av blandningar som är tydligt starkare eller tydligt svagare än vad som förväntats jämfört med standardmodellerna.

### *Risikkaraktärisering för blandningar*

Risken med kemikalier definieras ofta som sannolikheten för en skadlig effekt. I regulatorisk (eko)toxikologi finns dock vanligtvis inte tillräckligt med data för att kunna göra sannolikhetsberäkningar. Därför används ett förenklat förfarande. I risikkaraktäriseringen (steg 4) bestäms vanligen en riskkvot (*risk quotient*, RQ). Genrellt är RQ en uppmätt eller uppskattad exponeringsnivå som dividerats med den exponering som regulatoriskt bedömts vara rimligt säker.

Det finns många olika varianter på sådana riskkvoter, som används för olika typer av bedömningar och inom olika regelverk. Ett välkänt exempel är kvoten mellan en uppskattad koncentration och en uppskattad säker exponering i miljön: *predicted environmental concentration* dividerat med *predicted no effect concentration* (PEC/PNEC) för miljöriskbedömning enligt REACH. Om PEC/PNEC-kvoten är mindre än 1 anses användningen vara säker.

Detta är ett väletablerat sätt att beskriva riskerna med enskilda ämnen, som även kan användas för blandningar. En viktig skillnad är dock att giftigheten hos blandningen inte enbart beror på den totala

koncentrationen av blandningen, utan bestäms också av de relativa koncentrationerna av de enskilda kemikalier som ingår i blandningen (blandningsproportionerna). Det betyder att blandningens giftighet är olika för alla olika blandningsproportioner av en specifik sammansättning av ämnen.

Ett sätt att hantera detta problem är att använda relativa koncentrationer eller doser, i stället för absoluta, för att beräkna riskkvoter för blandningar. En viktig metod för detta är *toxic units* (TU). TU är koncentrationer som justerats för ämnenas potens genom att dividera deras absoluta koncentration i blandningen med respektive EC50-värde, eller något annat effektvärde (EC10, EC20 etc.) för samma endpoint som studerats i samma art, för alla kemikalier i blandningen.

*Toxic equivalents* (TEQ) är ett liknande sätt att väga samman halterna av olika ämnen med hänsyn till att de har olika giftighet, genom att ange en koncentration av ett ämne uttryckt i termer av den koncentration av en referenssubstans som orsakar lika stor effekt. Detta beräknas med hjälp av en *toxic equivalency factor* (TEF).

TU och TEQ används för att integrera exponeringen och giftigheten för enskilda ämnen i blandningen till kompatibla indikatorer, en för varje ämne i blandningen. Dessa kan sedan kombineras till ett enda numeriskt värde som beskriver risken med hela blandningen. Detta beskrivs ytterligare i avsnitt 4.4.3, nedan.

## 4.4 Det vetenskapliga kunskapsläget

### 4.4.1 Farobedömning av blandningar

Regulatorisk farobedömning av blandningar görs på två övergripande sätt: det ena utgår från blandningen som helhet (*whole mixture approach*, WMA) och det andra utgår från de enskilda ämnena som ingår i blandningen (*component based approach*, CBA).

*Whole mixture approach* betyder att man använder data från testning av hela blandningen, ”som om” den vore ett enskilt ämne. Hur blandningen exakt ser ut kan vara mer eller mindre känt.

*Component based approach* betyder att man uppskattar blandningens giftigheten baserat på data från tester som gjorts för varje enskild kemikalie som ingår i blandningen, genom att använda en modell för hur de samverkar. Denna metod kräver alltså exakt och



detaljerad kunskap om blandningens sammansättning. Båda metoderna har styrkor och svagheter, och därför kompletterar de varandra. Beroende på situationen kan de också integreras på olika sätt för att på ett tillförlitligt och effektivt sätt bedöma giftigheten hos blandningar.

### *Bedömning av hela blandningen (Whole mixture approaches)*

För vetenskapliga syften används data från testning av specifika och väldefinierade blandningar ofta för att jämföra giftigheten hos hela blandningen med den giftighet som förutspåtts av befintliga modeller. Detta kräver tillgång till toxicitetsdata även för de enskilda ämnena, genom testning eller andra metoder för att uppskatta deras respektive toxicitet. För regulatoriska syften används testning av hela blandningar sedan länge rutinmässigt för biomonitorering av komplexa utsläpp av kemikalier från olika (punkt)källor, till exempel utgående vatten från ett avloppsreningsverk. För närvarande sker en snabb utveckling mot att använda sådana metoder för faroidentifiering av blandningar även inom de lagstiftningar som reglerar olika delar av miljön, såsom ramdirektivet för vatten. Det kallas då vanligen *effektbaserad övervakning (effect based monitoring, EBM)* och är ett komplement till kemiska analyser (se 4.4.2).

Utöver sådana specifika användningar för retrospektiva bedömningar testas sällan blandningar för regulatorisk riskbedömning. För enskilda ämnen och kemiska produkter, finns tydligt definierade testkrav i olika lagstiftningar och det är politiskt svårt att substantiellt utvidga dessa krav, både av etiska och ekonomiska skäl. Dessutom, med tanke på det stora antalet enskilda ämnen, och alla möjliga blandningar som dessa kan bilda, är en systematisk testning av alla möjliga kombinationer av kemikalier i praktiken omöjlig.

Testning av hela blandningar kan därför endast göras för ett litet noggrant urval av blandningar. Icke desto mindre har sådan testning två mycket viktiga fördelar, vilka gör den till ett omistligt verktyg för riskbedömning av blandningar:

(i) Det är det enda sättet att identifiera när effekten av blandningen avviker från det generella antagandet om additivitet, det vill säga för att hitta synergistiska eller antagonistiska effekter (se nedan).

(ii) Det är det enda tillförlitliga sättet att bedöma toxiciteten hos blandning av kemikalier vars sammansättning är okänd.

Dessvärre har dagens metoder för testning av hela blandningar även tre stora svagheter:

(i) Rutintestning begränsas inte bara till ett litet urval av blandningar utan även till ett litet antal utvalda effekter. Regelbunden och frekvent testning är än så länge bara möjligt med enkla och billiga screeningmetoder såsom cellbaserade modeller, tester med mikroorganismer eller andra enklare korttidstester. Undersökningar av kronisk toxicitet med blandexponering, vilket är det mest relevanta för regulatorisk riskbedömning, måste begränsas till enstaka fallstudier.

(ii) Test av en blandning ger det endast data för *exakt den specifika blandningen*. Om proportionerna av de ingående kemikalierna ändras kan toxiciteten också ändras – vilket därmed kräver ett nytt test. På samma sätt kan en förändring av vilka (eller hur många) ämnen som finns i blandningen också ändra dess giftighet. Att extrapolera data från en blandning till en annan kräver därför ytterligare antaganden från till exempel modeller om liknande verkan ("joint action", se nedan).

(iii) Att testa en hel blandning ger inte information om vilka ämnen i blandningen som orsakar de toxiska effekter som eventuellt observeras. För att kunna vidta riktade åtgärder för riskminskning krävs även att man identifierar dessa. Det kan göras genom en *effektstyrd analys* (*effect-directed analysis*, EDA) (Brack et al. 2016) kombinerat med data för enskilda ämnen.

#### *Bedömning baserad på ingående ämnen (Component-based approaches)*

De flesta metoder som utgår från de enskilda ämnena i blandningen baseras på en av två tillgängliga modeller för samverkan: *concentration* (eller *dose*) *addition* (CA) och *independent action* (IA), även kallad *response addition*. Det finns även modeller som kombinerar dessa, så kallad *mixed modelling* (MM). Utöver dessa grundläggande modeller används även mer sofistikerade metoder som utvecklats för specifika ändamål, i denna rapport kallade *toxikokinetiska-toxikodynamiska modeller*.

*Skillnader mellan concentration addition och independent action*

*Concentration* (eller *dose*) *addition* bygger på antagandet att de ämnen som ingår i blandningen har samma eller liknande verkningssätt. Därför kan en kemikalie som ingår i blandningen, ersättas av en annan utan att giftigheten av blandningen ändras, så länge båda kemikalierna har samma *Toxic Unit*. För den matematiska formeln som modellen bygger på, se tabell 4.1, ekvationerna [1] och [2].

*Independent action* (*IA*) bygger på antagandet att enskilda ämnen i blandningen bidrar till samma effekt via olika och helt oberoende händelseförlopp, så kallade *adverse outcome pathways* (*AOP*). Från en inledande påverkan på molekylär nivå, till olika sjukdomstillstånd, eller skadliga effekter på en individ eller en population. På så vis kan de enskilda effekterna ses som oberoende händelser ur ett probabilistiskt perspektiv. Om man dessutom antar att känsligheten hos de olika individerna i en exponerad population inte korrelerar med varandra, så definieras modellen matematiskt enligt beskrivningen i tabell 4.1 (ekvationerna [3] och [4]).

Tabell 4.1 Modeller för riskbedömning av komplexa blandningar

Prediktion	Concentration Addition (CA) (Dose Addition, DA)	Independent Action (IA) (Response Addition)
Effekt* av en blandning $E(c_{mix})$	$E(c_{mix}) = X$ , if $\sum_{i=1}^n \frac{c_i}{ECX_i} = 1$ [1]	$E(c_{mix}) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - E(c_i))$ [3]
Effektkon- centration av en blandning $ECX_{mix}$	$ECX_{mix} = \left( \sum_{i=1}^n \frac{p_i}{F_i^{-1}(x_i)} \right)^{-1}$ [2]	$X = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - F_i(p_i \bullet (ECX_{mix})))$ [4]

*Förklaringar*

\*Effekt E står för relativ intensitet eller frekvens av en uppmätt respons (i relation till ett maximalt värde) och kan därmed anta värden mellan 0% och 100%:  $0 \leq E \leq 1$ . Om effekten E relateras till dos d i stället för koncentration c, gäller samma samband (alla c ersätts av d).

CA och IA formulerades ursprungligen för att uppskatta effekter av enkla blandningar med endast två komponenter (Loewe and Muischnek 1926; Bliss 1939), men kan utvidgas till att gälla flera komponenter och transformeras till att förutsäga effektkoncentrationer (se Faust et al 2003). För att beräkna effektkoncentrationer av blandningar baserat på IA, måste värdet på  $ECX_{mix}$  (enligt formel 4) fastställas numeriskt genom en iterering. Att översätta formel 4 till ett explicit uttryck för  $ECX_{mix}$  är inte möjligt.

*Begrepp*

- $c_i$  = koncentrationen av ämnet i i en blandning med n ämnen ( $i = 1 \dots n$ )
  - $c_{mix}$  = totala koncentrationen av ämnena 1...n i blandningen ( $c_{mix} = c_1 + c_2 \dots + c_n$ )
  - $E(c_i)$  = den enskilda effekten av ämnet i i om den finns i koncentrationen c
  - $E(c_{mix})$  = total effekt av blandningen med den totala koncentrationen  $c_{mix}$  om de enskilda ämnena återfinns i blandningen i koncentrationsproportionerna  $p_1 : p_2 \dots : p_n$
  - $ECX_i$  = effektkoncentration för ämne i, det vill säga den koncentration av ämnet i som orsakar en effekt X utan andra kemikalier närvarande ( $c_i = ECX_i$  om  $E(c_i) = X$ )
  - $ECX_{mix}$  = effektkoncentration för blandningen, det vill säga den totala koncentrationen av ämnena 1...n i en blandning med komponenter i givna blandningsproportioner  $p_1 : p_2 \dots : p_n$  och som orsakar den totala effekten X. ( $c_{mix} = ECX_{mix}$  if  $E(c_{mix}) = X$ )
  - X = definitiva effektvärdet E
  - $p_i$  = relativ proportion av ett ämne i, uttryckt som en del av den totala koncentrationen av ämnen i blandningen ( $p_i = c_i / c_{mix}$ )
  - $F_i$  = koncentration-responsfunktionen för ämne i ( $E_i = F(c_i)$ )
  - $F_i^{-1}$  = inverterad koncentrations-responsfunktion för ämne i ( $c_i = F^{-1}(E_i)$ )
- Symboler:  $\Sigma$  – summa;  $\Pi$  – produkt

*Concentration addition* uppskattar vanligtvis en högre giftighet jämfört med *independent action*. Med andra ord innebär riskbedömningar som utgår från *independent action* vanligen en lägre skyddsnivå jämfört med bedömningar som bygger på *concentration addition* (detta beskrivs mer utförligt i Kortenkamp et al. 2012, avsnitt 13.4).

Dessutom implicerar *concentration addition* att de ämnen i blandningen som förekommer i koncentrationer som understiger sina respektive tröskelvärden (noll-effekt-koncentrationer) fortfarande kan

bidra till toxiciteten av hela blandningen, motsvarande gäller inte för *independent action*.

Förutom att ge en högre skyddsnivå kräver en korrekt regulatorisk användning av *concentration addition* vanligtvis betydligt mindre mängd data jämfört med *independent action*. För att uppskatta effekt-koncentrationen för en blandning (till exempel ett EC50), kräver *concentration addition* data för samma typ av effektkoncentration för alla de ingående ämnena. Som jämförelse kräver användning av *independent action* data om styrkan eller frekvensen av effekter som orsakas av varje enskilt ämne, i exakt den koncentration som ingår i blandningen. För blandningar med flera komponenter betyder det att man behöver ha god kunskap om lutningen på dos-respons-kurvan i lågdosområdet för alla ämnen som ingår i blandningen. Data från standardiserad regulatorisk testning, med ett begränsat antal organismer, uppfyller inte ett sådana statistiska krav.

#### *Att kombinera concentration addition och independent action*

Mixed model approaches (Olmstead and Le Blanc 2005), kallas även integrerad modellering eller tvåstegsprocess, och innebär att modellerna för *concentration addition* och *independent action* kombineras. De ämnen som ingår i blandningen grupperas utifrån deras olika verknings sätt. *Concentration addition* antas gälla inom en grupp, medan *independent action* används mellan grupperna. En sådan mixed model ger en uppskattning av toxiciteten som utgör ett mellanting mellan den som förutspås av *concentration addition* respektive *independent action* om dessa skulle användas för alla komponenter i blandningen. Förutom toxicitetsdata för alla ämnen som ingår i blandningen kräver mixed models även tillräckliga kunskaper om ämnenas respektive verknings sätt.

#### *Toxicokinetik-toxicodynamik-modeller*

*Toxicokinetik-toxicodynamik-modeller* är sofistikerade verktyg för modellering av blandningars toxicitet. Dessa modeller kräver, förutom toxicitetsdata för de enskilda ämnena, även detaljerade kunskaper (eller antaganden) om fysiologin hos den exponerade organismen och om toxicokinetiken och/eller toxicodynamiken för interaktionen mellan

blandningen och organismen. När sådana modeller används för människor kallas de vanligen PBPK/PD (*physiologically-based pharmacokinetics and pharmacodynamics*) (se till exempel US EPA 2000).

Inom ekotoxikologin har liknande modeller diskuterats som en tillämpning av den så kallade *DEBtox-teorin* (*dynamic energy budget theory for the evaluation of the effects of toxicants*) (Jager et al. 2010). I motsats till enkla generiska black box-modeller, såsom *concentration addition* och *independent action*, är toxikokinetiska-toxikodynamiska modeller specifika för de kemikalier och de exponerade organismer som modeller omfattar. Sådana modeller diskuteras i den vetenskapliga litteraturen som möjliga framtida verktyg för riskbedömning av blandningar (Desalegn et al. 2019). Men än så länge har de ingen praktisk regulatorisk relevans för detta syfte.

#### 4.4.2 Exponeringsbedömning av blandningar

Exponeringsbedömningar för komplexa och oavsiktligt uppkomna blandningar är ett relativt outforskat område. Det finns fortfarande stora kunskapsluckor både beträffande utvecklingen av metoder för prospektiv bedömning av samexponering, och genomförandet av empiriska undersökningar som retrospektivt identifierar vilka blandningar som faktiskt förekommer i olika miljöer.

Arbetet med att utveckla vetenskapliga metoder som kan användas regulatoriskt har bara börjat. I OECD:s vägledningsdokument om risker med blandexponering, som nyligen publicerades (OECD 2018), presenteras en systematisk genomgång av faktorer som påverkar samexponering, och viktiga typer av data som kan användas i en stegvis utförd exponeringsbedömning för blandningar. Metoden är dock väldigt generell beskriven, och saknar detaljer kring hur den ska fungera i praktiken. Dessutom är den begränsad till retrospektiva bedömningar baserade på monitoringdata.

##### *Prospektiv modellering*

Prospektiv modellering av samexponering (*Prospective co-exposure modelling*) innebär att bedöma sannolikheten för samtidig förekomst av olika kemikalier på en viss plats inom en given tidsram, samt att uppskatta koncentrationerna och blandningsproportionerna för de

olika komponenterna i den förväntade blandningen. Startpunkten utgörs av kvantitativ information om användning eller utsläpp av enskilda kemikalier.

De huvudsakliga verktygen är modeller för transport, ackumulation, omvandling i miljön och ADME<sup>7</sup> i människor. Viktiga kompletterande modeller är sådana som kan förutsäga fysikalisk-kemiska egenskaper utifrån kemisk molekylstruktur.

Utmaningen ligger i att modellera flera exponeringsvägar för flera kemikalier samtidigt. När det gäller människors måste modellering av indirekta exponeringar via livsmedel och omgivningen dessutom kompletteras med bedömningar av direkta exponeringar från användningen av kemikalier och kemiska produkter (både konsumentprodukter och yrkesmässig användning).

Det finns många modeller som täcker olika delar av exponeringsvägarna för olika typer av kemikalier. Bopp och medarbetare har sammanställt ett urval av dessa modeller (Bopp et al. 2019; Tilläggsinformation i tabell S1). Teegarden och medarbetare (2016) utvecklade visionen att alla sådana modeller, och alla andra källor till exponeringsdata, skulle organiseras i ett gemensamt ramverk för *aggregerade exponeringsvägar* (*aggregate exposure pathways*, AEP). En sådan sammanställning skulle också kunna bidra till kumulativa exponeringsbedömningar. Realiseringen av AEP-konceptet är dock fortfarande en framtidsvision. Men, för vattenmiljön har EU-projektet SOLUTIONS tagit ett steg framåt i modelleringen av oavsiktliga blandexponeringar. Med hjälp av en kombination av olika modeller, beräknades den sammantagna exponeringen för cirka 5 000 kemikalier (ämnen som registrerats i REACH, bekämpningsmedel och läkemedel) i 35 000 floder och sjöar i hela Europa (van Gils et al. 2019). Resultaten är intressanta, men metoden behöver utvecklas vidare, vilket försvåras av två viktiga skäl. Det första är att information om användning eller utsläpp av kemikalier som används för olika ändamål, i olika mängder och på olika platser ofta saknas eller är ofullständig. Tillgång till sådana data är helt nödvändig och avgör med vilken noggrannhet och precision man kan förutsäga en blandningsexponering. Det andra är avsaknaden av övervakningsdata, som behövs för validera resultat av modelleringen. Data från rutinmässig miljöövervakning kan inte enkelt användas eftersom dessa data är begränsade till ett relativt litet spektrum av ämnen och provtagningsplatser,

---

<sup>7</sup> ADME – absorption, distribution, metabolism och elimination.

samt att provtagningsfrekvensen kan vara otillräcklig för att beskriva förändringar i exponeringen över tid.

Mer forskning krävs, som möjliggör en integrerad utveckling av metoder för både pro- och retrospektiv exponeringsbedömning för blandningar.

### *Retrospektiv bedömning*

*Retrospektiv bedömning av blandexponering* innebär att mäta relevanta samexponeringar som uppstått genom tidigare eller pågående användningar eller utsläpp av kemikalier. Den viktigaste metoden är riktade kemiska analyser av prover tagna i olika matriser och organismer i miljön (miljöövervakning), i livsmedel och djurfoder (livsmedelsövervakning) samt i prover från människor.

Därtill finns kompletterande tillvägagångssätt med bredare och mer förutsättningslösa analysmetoder, så kallad *non-target-screening* (NTS) och *effektbaserad övervakning* (*Effect Based Monitoring*, EBM). När det gäller direkt exponering av människor är enkäter en annan viktig informationskälla.

Med riktade kemiska analyser kan man identifiera och kvantifiera molekyler, för vilka analytiska referensstandarder (rena ämnen) finns tillgängliga. Analysen omfattar bara de substanser som man beslutat att leta efter. De modernaste analysmetoderna kan mäta några hundra olika ämnen i ett och samma prov. Nyligen, har så kallade *non-target-screening-metoder* utvecklats, som kan mäta tusentals olika kemikalier i ett och samma prov. Metoden särskiljer enskilda kemikalier baserat på deras molekylvikt. Men att fastställa molekylstrukturerna, det vill säga identifiera exakt vilka ämnen som finns i provet, är fortfarande svårt och resurskrävande. Således omfattar även de allra bästa tillgängliga analysmetoderna endast en relativt liten bråkdel av alla de tiotusentals kemikalier som används, och det okända antalet omvandlingsprodukter som bildas från dessa i miljön. Informationen från de kemiska analyserna måste dessutom kombineras med toxikologiska data för att kunna göra en riskbedömning av blandningen med *component based approaches*. *Effect-based-monitoring* (EBM) kan därför vara ett värdefullt komplement till kemiska analyser i monitoreringsarbetet. De ger direkt information om faktiska risker och till och med akuta effekter. För att kunna vidta riktade åtgärder



för riskminskning behöver man dock även kunna identifiera vilka kemikalier i blandningen som orsakar de negativa effekterna. Detta kan till exempel göras med hjälp av *effektstyrd analys* (*effect-directed analysis*, EDA) eller genom att jämföra de observerade effekterna med resultat från komponentbaserade metoder baserade på kemiska övervakningsdata. Få EBM är tillräckligt utvecklade för att kunna användas regulatoriskt, men det finns goda skäl att fortsätta stödja forskning som kan driva fram en sådan utveckling (Brack et al. 2019).

Kunskapen om hur exponeringar för oavsiktliga blandningar faktiskt ser ut i verkliga livet är ännu bristfällig och fragmentarisk. För att förbättra denna situation har EU-kommissionen inrättat en informationsplattform för övervakningsdata (IPCHEM)<sup>8</sup> som ska samla och tillgängliggöra analysdata för kemikalier. För att IPCHEM ska kunna användas för riskbedömning av blandningar måste databasen fyllas med data från väl utformade och väl utförda undersökningar om kumulativa exponeringar. Därför har kommissionen också finansierat ett antal forskningsprojekt som har bidragit till att generera data till IPCHEM, såsom SOLUTIONS-projektet om kemikalier i vattendrag och det pågående HBM4EU-projektet om kemikalier i människor.

#### 4.4.3 Riskbedömning av blandningar

När det är möjligt och relevant för en specifik regulatorisk frågeställning, kan en riskbedömning av en blandning göras för en förutbestämd och avgränsad grupp av kemikalier med samma verknings sätt, för vilken specifika grupper av människor eller organismer i miljön är, eller misstänks vara, exponerade. Sådana gemensamma bedömningsgrupper (*Common Assessment Groups*, CAG) har definierats av EFSA för bekämpningsmedelsrester (se 4.5.2 nedan).

Diskussioner pågår om exakt vad som utgör ett gemensamt verknings sätt (*mode-of-action*, MoA eller *adverse outcome pathways*, AOP). Det råder dock konsensus om att riskbedömningen av sådana grupper ska baseras på ett antagande om *concentration addition*.

Om blandningen som ska riskbedömas är en blandning av kemikalier som faktiskt förekommer i verkliga livet – och alltså inte enbart

---

<sup>8</sup> <https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/RDSIdiscovery/ipchem/index.html>

utgör ett konstruerat exponeringsscenario – så kommer blandningen vanligtvis innehålla en mängd olika kemikalier med olika verknings-sätt. För att hantera sådana scenarios har framför allt två olika metoder föreslagits. Antingen börjar man med en mekanistisk gruppering av komponenterna i blandningen, eller också använder man ett standardantagande om *concentration addition* för alla kemikalier i blandningen, oavsett verknings sätt.

En strategi för gruppering baserad på verknings sätt (MoA) för komponentbaserade riskbedömningar av blandningar utvecklades först av US EPA (2000). Strategin bygger på följande generiska upplägg:

- *concentration addition* antas för blandningar av ämnen med liknande verknings sätt
- *independent action* antas för blandningar av ämnen med olika verkningsmekanismer
- en blandad modell (*mixed model*) används för blandningar av ämnen med delvis liknande och delvis olika verkningsmekanismer.

Ur ett vetenskapligt perspektiv förefaller detta vara en bra strategi. Ur ett regulatorisk perspektiv leder den dock till ofta olösbara praktiska problem.

För många miljögifter är kunskapen om deras verknings sätt otillräcklig eller helt obefintlig. Dessutom kräver tillämpningarna av *independent action* och *mixed models* en stor mängd data för enskilda ämnen som oftast inte krävs enligt regelsystemet. Som en försiktig och pragmatisk lösning på detta dilemma har ett stegvis förfarande föreslagits som utgår från *concentration addition* som ett standardantagande för alla kemikalier i blandningen. Ett sådant antagande kan ses som ett rimligt värsta scenario. Om detta ger ett resultat som tyder på en betydande risk kan förfinade bedömningar, baserade på verknings sätt, utföras om tillräckligt med data finns tillgängligt. Eller så kan åtgärder vidtas baserat på försiktighetsprincipen.

Denna konceptuella modell används sedan länge som grund för ekotoxikologiska riskbedömningar av blandningar (till exempel ECETOC 2001, 2011a), men för hälsoriskbedömningar introducerades den av arbetsgrupp inom WHO så sent som 2011 (Meek et al. 2011).

Denna utveckling drev på diskussioner om behoven av harmoniserade och koherenta strategier som sträcker sig över de discipli-

nära gränserna (ECETOC 2011b). Det första förslaget till ett generiskt system för bedömning av risker med blandningar för både människor och miljön har föreslagits av EU-kommissionens vetenskapliga kommittéer (EC 2011a). Det senaste och mest förfinade exemplet på ett generiskt beslutsträd utvecklades av Price et al. (2012a). Ett utkast till förslag på en avancerad, stegvis process, för tillämpning inom Vattendirektivet har nyligen publicerats av forskningsprojektet SOLUTIONS (Kortenkamp et al. 2019).

Att använda *concentration addition* som ett pragmatiskt och försiktigt standardantagande kan motiveras genom att kombinera fyra argument (EFSA 2013b):

- Datakraven för en korrekt tillämpning av *concentration addition* är mycket lättare att uppfylla jämfört med *independent action* eller *mixed models*.
- Vanligtvis ger antagandet om *concentration addition* en (något) högre uppskattning av blandningens giftighet jämfört med alternativet *independent action*.
- Synergieffekter som är väsentligt större än de effekter som förutspås av *concentration addition* utgör undantagen snarare än regeln. Åtminstone för blandningar som består av flera komponenter som var och en förekommer i låga effektkoncentrationer (Boobis et al. 2011).
- Att anta *concentration addition* är försiktigt, men inte extremt försiktigt. Vanligtvis är skillnaden mellan den toxicitet som förutspås av *concentration addition* respektive *independent action* inte särskilt stor. I praktiken sällan större än en storleksordning – och i de flesta fall är skillnaden mycket mindre. Även för blandningar som består av upp till 100 kemikalier är den förväntade skillnaden mellan *concentration addition* och *independent action* vanligtvis en faktor under 5. (Kortenkamp et al. 2012, avsnitt 13.4).

#### *Pragmatiska förenklingar av concentration addition för regulatoriska tillämpningar*

För att beräkna riskkvoter för blandningar kan man använda en metod som går ut på att summera toxiska enheter (*toxic unit summation*, TUS), vilket är en algebraisk motsvarighet till *concentration addition*

(tabell 4.2). I regulatorisk praxis kan det dock vara svårt att uppfylla även de relativt låga datakraven för *concentration addition*. Som en följd därav har ett antal pragmatiska förenklingar av modellen gjorts. I denna rapport kallar vi dessa förenklingar för ”metoder som baseras på *concentration addition*”. En omfattande översikt av dessa har gjorts av OECD (2018).

För att illustrera dessa metoder presenteras ett urval av tre viktiga exempel i tabell 4.2: *Point of Departure index* (PODI) (Wilkinson et al. 2000) och *Hazard Index* (HI) (Teuschler och Hertzberg 1995) – som båda ursprungligen uppfanns för hälsoriskbedömning av blandningar – samt summeringen av PEC/PNEC-kvoter, som först föreslogs för att sätta mål för vattenkvalitet (Calamari och Vighi, 1992).

Ett gemensamt drag i modeller som baseras på *concentration addition* är att de använder TUS som en beräkningsregel. Men samtidigt använder de data som på ett eller annat sätt avviker från de stränga kraven som ställs för *concentration addition*, men som gör dem enklare att använda regulatoriskt.

Tre typer av sådana pragmatiska avvikelser eller förenklingar används: i) användning av data för enskilda ämnen som inte avser exakt samma toxikologiska effekt, ii) användning av NOEC- eller NO(A)EL-värden som ingångsdata, i stället för effektkoncentrationer (EC<sub>x</sub>) eller effektdoser, och iii) användning av regulatoriskt beslutade acceptabla exponeringsnivåer som ingångsdata, det vill säga experimentella effektkoncentrationer eller NOEC- eller NO(A)EL-värden som har multiplicerats med så kallade bedömningsfaktorer, osäkerhetsfaktorer eller extrapolationsfaktorer.

Sådan användning av heterogena ingångsdata kan motiveras med målsättningen att göra förenklade (worst-case) uppskattningar för att kunna identifiera potentiellt problematiska blandningar. För att få konklusiva evidens för att en blandning orsakar betydande risker – och särskilt för att rangordna blandningsrisker i prioriteringssyfte – kan dessa metoder dock vara otillräckliga eller till och med vilseledande. Fullständig transparens i vilka data som faktiskt används är därför ett viktigt krav för att kunna bedöma tillförlitligheten. Om möjligt kan eventuella snedvridning av resultaten som orsakas av användningen av olika effekter, olika bedömningsfaktorer eller olika effektnivåer avlägsnas allt eftersom i ett stegvist förfarande.

**Tabell 4.2** Regulatoriska metoder för riskbedömning av blandningar som "baseras på concentration addition"

Metod	Bedömningsterminologi		Noter
TUS Toxic Unit Summation	Effekten är mindre än X % om	$\sum_{i=1}^n \frac{c_i}{ECx_i} \leq 1$	$\frac{c_i}{ECx_i} = TU_i = ToxicUnit$
PODI Point of Departure Index	Ingen signifikant effekt om	$\sum_{i=1}^n \frac{EL_i}{POD_i} \leq 1$	EL = Exposure Level POD = LOEL, NOAEL, NOEC
HI Hazard Index	Ingen anledning till oro om	$\sum_{i=1}^n \frac{EL_i}{AL_i} \leq 1$	EL = Exposure Level AL = Acceptable Level = ADI, DNEL, ...
PEC/PNEC Summation	Ingen oacceptabel risk om	$\sum_{i=1}^n \frac{PEC_i}{PNEC_i} \leq 1$	PEC = Predicted Environmental Concentration PNEC = Predicted NEC

Not för TUS som presenteras i tabell 4.1.

Ett annat sätt att förenkla *concentration addition* för regulatoriska syften är att beräkna så kallad *toxisk likvärdighetsfaktor* (*toxic equivalency factor* TEF). WHO har fastställt en metod för detta när det gäller blandningar av dioxiner och dioxinlika föreningar (van den Berg et al. 1998, 2006). TEF-metoden likställs ofta med *concentration addition*, men matematiskt är den ett specialfall. *Concentration addition* och TEF är endast likvärdiga om man lägger till ytterligare ett antagande, nämligen att ämnen med liknande verkningsmekanismer har parallella dos-responskurvor, vilket i verkligheten inte nödvändigtvis är fallet.

#### 4.4.4 Prioritering av blandningar och dess komponenter

Inte alla blandningar utgör någon betydande risk. Ur ett riskhanteringsperspektiv är det viktigt att kunna särskilja problematiska blandningar som bör prioriteras för riskbegränsande åtgärder så kallade *prioriterade blandningar*.

Dessutom bidrar varje komponent i en blandning olika mycket till den totala giftigheten, utan ofta är det bara ett fåtal ämnen som dominerar risken; så kallade *risk drivers*. Behovet av att identifiera prioriterade blandningar och *risk drivers* påpekades redan i EU-kommissionens kommunikation om kemiska blandningar 2012 (EC 2012a). Men arbetet med att utveckla sådana metoder och prioriteringskriterier har gjort mycket begränsade framsteg sedan dess.

Kommissionens vetenskapliga kommittéer föreslog ett antal allmänna prioriteringskriterier för blandningar, såsom ”sannolikhet för frekvent eller omfattande exponering” och ”potentiellt allvarliga negativa effekter (...) vid sannolika exponeringsnivåer” (EC 2011a, vår översättning). Specificering och operationalisering av sådana kriterier i form av konkreta beslutsregler återstår dock att utveckla.

Price och medarbetare (2012a, b) föreslog ett klassificeringssystem för blandningar som utgår från *faroindeks-metoden* (*hazard index approach*, HI). Systemet identifierar problematiska blandningar ( $HI > 1$ ) och klassificerar dessa med avseende på antalet blandningskomponenter som står för merparten av den totala toxiciteten. Systemet bidrar till att strukturera problemet, men kan behöva ytterligare förfining, vilket diskuteras i Faust et al. 2019a.

För att integrera riskbedömningar av blandningar i prioriteringsprocesser enligt vattendirektivet föreslår SOLUTIONS-projektet en metod som använder olika typer av evidens parallellt (Faust et al. 2019a, b). Metoden integrerar alla tillgängliga data från samexponeringsmodellering, kemisk övervakning, effektbaserad övervakning och ekologisk övervakning. Ett fullständigt genomförande av den föreslagna metoden kräver att lagstiftningen förändras.

#### 4.4.5 MAF-alternativet – hantering av blandningar inom ramen för bedömningar av enskilda ämnen

Det finns flera koncept och verktyg som kan användas för riskbedömning av blandningar. Men praktiken är det dock mycket resurskrävande – och bristen på nödvändiga ingångsdata hindrar ofta en effektiv tillämpning. Dessvärre finns det inga enkla åtgärder som kan lösa detta dilemma inom en snar framtid. Som en tänkbar lösning diskuteras därför det så kallade *MAF-alternativet*.

Grundidén är att ta hänsyn till potentiella blandningseffekter även vid riskbedömning av enskilda ämnen, med hjälp av en särskild, kompletterande, *bedömningsfaktor för blandningar (mixture assessment factor)* eller *fördelningsfaktor (mixture allocation factor)*. Båda förkortas MAF. Exponeringsnivåer som anses vara tillräckligt säkra för enskilda ämnen divideras med en MAF för att skydda mot risker kopplade till kombinerade exponeringar för flera ämnen.

I litteraturen används termen *mixture assessment factor* ibland inkonsekvent och tvetydigt. Termen kan avse två olika typer av osäkerheter i två olika typer av bedömningar:

1. osäkerheten i riskbedömningen av enskilda ämnen, som orsakas av det faktum att en kemikalie inte släpps ut i en helt oförorenad miljö, utan till en omgivning där det kan finnas andra föroreningar som också bidrar till den totala risken,
2. osäkerheten i en prospektiv bedömning av en blandnings toxicitet, som beror på det faktum att additivitetsmodeller kan underskatta den totala toxiciteten i de fall då det förekommer synergistisk toxikokinetiska eller toxikodynamiska interaktioner mellan kemikalierna i blandningen.

För att undvika otydlighet föredrar vi i denna rapport att använda termen *mixture allocation factor* för att beteckna en metod som täcker den första typen av osäkerhet ovan, och som därför kan användas som ett alternativ till att utföra riskbedömningar av blandningar (se rekommendation 6.6), och inte som ett inslag för att täcka den andra typen av osäkerheter ovan.

Som ett argument emot användningen av MAF hävdas eller antas ofta att befintliga bedömningsfaktorer skulle vara ”överbeskyddande” och att det därmed även kan omfatta samtidig exponering för andra gifter, utöver de olika extrapoleringar som de utformats för. I syn-

nerhet extrapolation från laboratorietester på olika organismer till känsliga befolkningsgrupper och organismer i miljön. Flera utvärderingar motbevisar dock detta påstående. I själva verket täcker konventionella bedömningsfaktorer för enskilda ämnen inte blandningsrisker, varken för människor (Martin et al. 2013) eller för organismer i miljön (KEMI 2015b).

Att införa en MAF i riskbedömning är pragmatiskt – och kan därför framstå som lockande. Det är dock svårt att ge ett robust vetenskapligt underlag som stöd för den optimala storleken på en MAF. Att definiera storleken på en MAF innebär i princip att göra ett antagande om antal, potens och blandningsproportioner av de kemikalier som återfinns samtidigt på en plats och som bidrar till en gemensam skadlig effekt. Förslag på faktorer som föreslagits i litteraturen spänner från 4 till 100 och är i de flesta fall otillräckligt motiverade (KEMI 2015b).

I praktiken har MAF-metoden endast använts en gång – för bestämning av miljökvalitetskriterier för enskilda ämnen i Nederländerna (van Vlaardingen och Verbruggen 2007, s. 109). För att skydda mot den sammanlagda toxiciteten användes en faktor på 100 för att uppskatta en så kallad försumbar koncentration (*negligible concentration*, NC) från en så kallad maximal tillåten koncentration (*maximum permissible concentration*, MPC). MPC är begreppsmässigt detsamma som PNEC. NC är det långsiktiga målvärdet. Så vitt vi känner till finns ännu inga andra praktiska tillämpningar.

Nyligen har användningen av en MAF föreslagits för att hantera kombinationseffekter av kemikalier i prospektiva miljöbedömningar enligt REACH (van Broekhuizen et al. 2016). Som standard föreslogs en faktor på 5 till 10. Förslaget bygger på en analys av nederländska övervakningsdata från sötvatten, som visar att så få som 5 till 10 kemikalier normalt står för ett betydande bidrag till den totala toxiciteten för vattenlevande organismer. Under dessa förhållanden innebär antagandet om *concentration addition* att en MAF på 5 till 10 skyddar mot blandningseffekter.



## 4.5 Regulatorisk tillämpning

I detta avsnitt sammanfattas den nuvarande tillämpningen av de metoder och processer för riskbedömning av blandningar som beskrivits ovan. De befintliga kraven i EU-lagstiftningen har sammanfattats i normativa termer i kapitel 3. Som ett komplement fokuserar detta avsnitt på tekniska regler och vägledning för att implementera dessa krav.

De rättsliga kraven på att riskbedöma blandningar har inte förändrats under de senaste tio åren – med undantag för reglerna för biocidprodukter. Den nya biocidförordningen trädde i kraft år 2012, och vägledning för implementeringen har publicerats därefter. På samma sätt ledde revideringen av reglerna för växtskyddsmedel, som gjordes år 2009, till att även den vägledningen uppdaterades.

Skrivningar om riskbedömning av blandningar har även införts i ett reviderat tekniskt vägledningsdokument för bestämning av miljökvalitetsnormer (EQS) enligt vattendirektivet (EC 2011b). Övriga regler och vägledningsdokument för riksbedömning av blandningar enligt EU-lagstiftningen beskrivs i State-of-the-art-rapporten från 2009 (Kortenkamp et al. 2009).

### 4.5.1 Avsiktligt tillverkade blandningar

Enligt REACH och förordningen om klassificering och märkning (CLP), begränsas vägledningen för bedömning av blandningar till faroklassificeringar, och omfattar således inte riskbedömningar. Vägledningen för implementering av CLP innehåller fyra möjligheter att klassificera avsiktligt tillverkade blandningar (ECHA 2009). Två av möjligheterna består i att antingen testa hela blandningen, eller att beräkna toxiciteten med metoder som baseras på *concentration addition*. De övriga två klassificeringsmöjligheterna följer den så kallade *överbrygningsprincipen (bridging principle)*, som antar att blandningar som liknar varandra också har liknande toxicitet, samt den så kallade *summeringsregeln*, som bygger på faroklassificeringar av de enskilda ämnen som ingår i blandningen.

Dessa alternativ kan kombineras i ett stegvis förfarande. En översikt och en diskussion om kvantitativa skillnader mellan olika tillvägagångssätt ges i Backhaus et al. (2010). Enligt REACH har regler fast-

ställt för bedömning av PBT<sup>9</sup>-/vPvB<sup>10</sup>-egenskaperna hos MCS<sup>11</sup> och UVCB<sup>12</sup>. Klassificeringen för blandningen beror på innehållet av kemikalier som klassificeras som PBT eller vPvB (ECHA 2008c).

För att ta fram säkerhetsdatablad för blandningar enligt REACH har industrin utvecklat en metod för identifiering av den giftigaste komponenten (*lead component identification*, LCID) (CEFIC 2018a). Metoden bygger på antagandet att riskerna med en blandning kontrolleras om risken för den farligaste komponenten hanteras på ett adekvat sätt.

Enligt förordningen om växtskyddsmedel<sup>13</sup> och förordningen om biocidprodukter<sup>14</sup> har vägledning utarbetats för miljöriskbedömning av produkter som innehåller mer än en aktiv substans. Enligt reglerna för växtskyddsmedel har metoder för att riskbedöma blandningar inkluderats i vägledningsdokumenten för fåglar och däggdjur (EFSA 2009A, avsnitt 2.5, och bilaga B), för vattenlevande organismer (EFSA 2013c, avsnitt 10.3, och 2015b, avsnitt 10.2), för bin (EFSA 2013d, avsnitt 8) och för landlevande växter som inte är målarter (EFSA 2014b, avsnitten 8.1, 8.2 och appendix F). Enligt biocidförordningen har regler för blandningar tagits med i vägledningen om miljöbedömning av biocidprodukter (ECHA 2017c).

Terminologin och de föreslagna stegvisa metoderna är inte helt konsistenta i dessa dokument, men gemensamt för de olika varianterna är att de baseras på ett antagande om *concentration addition*. Vanligen utgår de från en pragmatisk förenkling av den ursprungliga modellen för *concentration addition*, såsom en summering av PEC/PNEC-kvoter. Om en sådan förenklad metod resulterar i bedömningen att risken är oacceptabel, går man vidare och förfinar analysen så att den så långt möjligt uppfyller de formella kraven för *concentration addition*, givet de data man har tillgång till. Om misstankarna om en oacceptabel risk fortfarande kvarstår kan tester av hela blandningen användas som ett sista alternativ för att få ett bättre dataunderlag.

För att bedöma den regulatorisk betydelsen av eventuella skillnader mellan uppskattade och experimentellt observerade bland-

---

<sup>9</sup> PBT – persistent, bioackumulerande, och toxisk.

<sup>10</sup> vPvB – mycket persistent och mycket bioackumulerande.

<sup>11</sup> MCS – multi-constituent substance (till exempel en blandning av isomerer).

<sup>12</sup> UVCB – material med okänd eller variabel sammansättning, komplexa reaktionsprodukter eller biologiska material.

<sup>13</sup> Förordning (EC) 1107/2009.

<sup>14</sup> Förordning (EU) 528/2012.

ningstoxiciteter ger vägledningen i biocidförordningen ett kvantitativt kriterium: ”den experimentellt härledda effekten av en blandning som överstiger den som förutses av concentration addition med en faktor 5 eller mer bör ses över och diskuteras med avseende på potentiella synergistiska interaktioner” (ECHA 2017c, s. 355, vår översättning).

#### 4.5.2 Oavsiktligt uppkomna blandningar

I direktivet om yrkesexponering för kemiska ämnen (Chemical Agents Directive, CAD)<sup>15</sup>, används en modell baserad på *concentration addition* för att bedöma risken med yrkesexponering för blandningar av luftburna föroreningar med liknande verkningsmekanism. Metoden finns inte beskriven i något vägledningsdokument på EU-nivå, utan endast på medlemsstatsnivå, till exempel i de svenska bestämmelserna för yrkeshygieniska gränsvärden. I Sverige kallas den beräknade riskindikatorn för *hygienisk effekt* (HE) (Arbetsmiljöverket 2015, § 9, s. 10). *Hygienisk effekt* fås genom att använda en särskild form av *hazard index-metoden* (HI).

Fastställande av yrkeshygieniska gränsvärden för luftföroreningar med liknande verkningsmekanism är den äldsta regulatoriska tillämpningen av *concentration additon*. Redan i början av 1970-talet användes metoden i det forna Sovjetunionen (Bustueva och Roscin 1975). Mer än ett decennium senare infördes den i västeuropeiska länder. I Tyskland infördes den till exempel år 1985 (BMAS 1985).

Inom ramen för det tidigare IPPC<sup>16</sup>-direktivet, som år 2014 ersattes av Industriutsläppsdirektivet (IED)<sup>17</sup>, fastställdes år 2000 användningen av metoden för *toxiska ekvivalensfaktorer* (*toxic equivalency factor approach*, TEF) för att fastställa gränsvärden för dioxiner och furaner enligt dotterdirektivet om avfallsförbränning.<sup>18</sup> Metoden har också överförs till bedömningen av dioxiner och furaner enligt annan EU-lagstiftning, såsom reglerna för föroreningar i livsmedel (se kapitel 3) och vattendirektivet.

Testning av hela blandningar (*whole mixture testing*, WMT) är ett annat tillvägagångssätt som används i många medlemsländer för att

---

<sup>15</sup> Rådets Direktiv 98/24/EC.

<sup>16</sup> IPPC – integrated pollution prevention and control; Direktiv 2008/1/EC.

<sup>17</sup> Direktiv 2010/75/EU.

<sup>18</sup> Direktiv 2000/76/EC (ersatt av Dir 2010/75/EU).

bedöma komplexa utsläpp från tätorter och industri, särskilt avloppsvatten. En översikt av hur sådan testning används praktiskt ges i del 3 i rapporten om blandningar från 2009 (Kortenkamp et al. 2009).

Vattendirektivet (WFD)<sup>19</sup> har som målsättning att uppnå en god kemisk och ekologisk status för vatten, och medför därför ett behov av att bedöma den totala exponeringen. Men reglerna innehåller inte något tydligt krav på riskbedömning av blandningar (se kapitel 3). Icke desto mindre utarbetades en vägledning om beräkning av miljö kvalitetsnormer för ämnen som förekommer i blandningar ("substances occurring in mixtures") år 2011 (EC 2011b, avsnitt 7) men den har därefter inte fått någon praktisk tillämpning. Denna vägledningen är ytterligare ett led i arbetet med att fastställa miljö kvalitetsnormer för blandningar i vattenmiljön, som startade för mer än 25 år sedan (Calamari och Vighi 1992). Den nya vägledningen föreslår tre möjliga metoder: toxiska enheter (TU), toxiska ekvivalensfaktorer (TEF), och PETROTOX modellen för petroleumämnen, som är en tillämpning av *concentration addition*. För att kunna tillämpas i praktiken behöver vägledningen dock vidareutvecklas. I detta syfte har SOLUTIONS-projektet framfört detaljerade förslag och rekommendationer (Faust et al. 2019a).

Sedan 2005 innehåller förordningen om maximala resthalter för bekämpningsmedel i livsmedel och foder<sup>20</sup> ett krav på att beakta "kända kumulativa och synergistiska effekter, om det finns metoder för att utvärdera dessa" (artikel 14, 2(b)). För att utveckla en sådan metod har EFSA utgått från redan existerande koncept som används av amerikanska myndigheter (US EPA 2002). År 2008 resulterade detta i ett förslag till en stegvis metod baserad på *concentration addition* (EFSA 2008), som testades i en fallstudie med konazolfungicider (EFSA 2009b). Metoden är tänkt att användas på i förväg utvalda grupper av bekämpningsmedel med gemensam toxikologisk profil i människor, så kallade kumulativa bedömningsgrupper (*cumulative assessment groups*, CAG). EFSA:s arbete med att identifiera sådana grupper ledde år 2013 till identifieringen av CAGs som kan skada nervsystemet, eller påverka sköldkörtelhormonsystemet (EFSA 2013b). I en utredning som gjordes för EFSA (Nielsen et al. 2012) föreslogs CAGs även för flera andra typer av effekter, men dessa fick inte enhälligt stöd från den behöriga EFSA-panelen. Sedan dessa har

---

<sup>19</sup> Direktiv 2000/60/EC.

<sup>20</sup> Förordning (EC) 396/2005.

inga ytterligare CAGs definierats. Frågan behandlas vidare i kap. 5 (avsnitten 5.3.2 och 5.4.2).

Utöver det specifika fallet med gränsvärden för flera bekämpningsmedelsrester innehåller den övergripande EU-lagstiftningen om livsmedel, som trädde i kraft 2002, ett allmänt krav på att beakta ”tänkbara kumulativa toxiska effekter”<sup>21</sup> på människors hälsa. Dock utan någon tydlig definition av hur detta skulle gå till (se kapitel 3). Nyligen, år 2019, presenterade EFSA en generisk vägledning för riskbedömning av blandningar. I enlighet med EFSA:s juridiska mandat fokuserar vägledningen på risker för människors hälsa från exponering via mat, samt på miljörisker som omfattas av EFSA:s ansvarsområde, det vill säga bekämpningsmedel och livsmedels- och foder-tillsatser. EFSA anser att vägledningen är klar för användning av dess expertgrupper, men rekommenderar en inledande testfas med genomförande av fallstudier och ytterligare forskning om många av delarna som ingår i det föreslagna generiska ramverket.

#### **4.6 Sammanfattning av utvecklingen inom forskning och regulatorisk tillämpning under de senaste 10 åren**

Allt som allt har de senaste tio åren varit en fas av att verifiera och konsolidera kunskaperna om riskerna med kemiska blandningar och de tillgängliga metoderna för regulatorisk riskbedömning. Frågan har fått större uppmärksamhet än någonsin tidigare och kunskapen om, och kompetensen för att kunna utföra riskbedömningar av blandningar är nu mycket mer spridd bland forskare och på myndigheter. Den övergripande slutsatsen från State-of-the-art-rapporten från 2009, som skrevs på uppdrag av EU-kommissionen, var att ”riskbedömning av blandningar (...) är inte bara nödvändigt, utan också praktiskt möjligt”. Denna uppfattning är inte längre vetenskapligt omtvistad, utan fokus för diskussionen har nu flyttats mot att utveckla vägledning till beslutsfattare ”om, när och hur man ska bedöma risken från den sammantagna exponeringen för flera kemikalier” (EFSA 2019, s. 9, vår översättning). Konvergerande initiativ på olika nivåer (OECD, WHO, EU, medlemsstaterna) stödjer utvecklingen av en konsekvent terminologi och harmonisering av principer

---

<sup>21</sup> Förordning (EC) 178/2002, Art 14(4b).

och metoder för både hälso- och miljöriskbedömningar av blandningar. En av de principer som alla dessa initiativ har gemensamt är att de rekommenderar ”användningen av konceptet *dose addition* som ett pragmatiskt och försiktigt standardantagande” (EFSA 2019, p. 15, vår översättning). Diskussionerna pågår dock fortfarande om exakt hur och när detta standardantagande bör tillämpas, och behoven av och sätten att förfina bedömningen för olika situationer i olika regelverk. Och utvecklingen går bara långsamt framåt.

State-of-the-art-rapporten från 2009 gav sex huvudsakliga rekommendationer. Utveckling av europeisk vägledning för riskbedömning av blandningar, och införandet av *concentration addition* som standardantagande var två av dem – och vissa framsteg har alltså gjorts i denna riktning.

Detsamma gäller den tredje rekommendationen som var att stödja forskning för att identifiera vilka blandningar som ofta förekommer i olika exponeringsscenarier, prioriterade blandningar, samt vilka faktorer som leder till synergistiska effekter. Olika forskningsprojekt har arbetat med dessa svåra frågor och bidragit med ny kunskap om en del av dem, samt föreslagit nya verktyg och metoder för att hantera dem. Men, med tanke på dimensionen på dessa problem, behövs mer och fler samordnade forskningsprogram.

Inga framsteg har gjorts när det gäller den fjärde rekommendationen, som var att kvalitetssäkra data om enskilda ämnens toxicitet – något som är avgörande för att kunna riskbedöma blandningar. Problemet med otillräckliga data för att möjliggöra komponentbaserade riskbedömningar av blandningar har visat sig vara mycket större och mer grundläggande än vad som kom fram i rapporten från 2009. För tusentals kemikalier – som vi vet förekommer, eller som misstänks förekomma, i miljön – är tillgänglig information om användningar, utsläpp och toxicitet antingen av dålig kvalitet, eller saknas helt. De höga förväntningar som en gång ställdes på REACH när det gäller förbättringen av datatillgängligheten har inte förverkligats.

Inga betydande framsteg har heller gjorts när det gäller de återstående två rekommendationerna från 2009. Dessa gällde att stärka de rättsliga kraven på riskbedömning av blandningar, och att undersöka möjligheten att inför krav på riskbedömning av blandningar i media-orienterade lagstiftningar såsom vattendirektivet. De legala kraven på riskbedömning av blandningar har inte förändrats sedan 2009, med undantag för avsiktliga blandningar av kemikalier i biocid-

produkter (se kapitel 3). Ramdirektivet för vatten kommer snart att bli föremål för revidering och forskare har gjort detaljerade förslag för att hantera risker från blandningar av föroreningar i vattenmiljön (Brack et al. 2017, Faust et al. 2019b). Om någon av dem kan finna acceptans i den politiska processen återstår dock att se.

## 4.7 Slutsatser från litteraturgenomgången

Att förbättra skyddet av människor och miljön från riskerna med kemiska blandningar kommer kräva samordnade åtgärder på olika nivåer och i olika delar av det regelsystemet.

Följande brister i det nuvarande systemet har identifierats:

- Tydliga och konsistenta krav på att bedöma riskerna med kemiska blandningar saknas i de flesta rättsakter inom EU.
- Det saknas också övergripande regler för att möjliggöra hantering av oavsiktligt uppkomna blandningar av kemikalier som regleras av olika regelverk.
- Det finns ingen heltäckande databas som samlar information om användningar, utsläpp och toxicitet för alla typer av kemikalier.
- Det finns inga storskaliga och långsiktiga forskningssatsningar som – med hjälp av både prospektiv modellering och retrospektiva övervakningstekniker – kan bidra till att förbättra vår bristfälliga kunskap om verkliga exponeringsmönster för kemiska blandningar.
- MAF-alternativet, det vill säga möjligheten att hantera riskerna med blandningar inom ramen för bedömningar av enskilda ämnen med hjälp av enkla standardantaganden, används inte.

Förbättringar av EU-lagstiftningen skulle kunna göras stegvis genom att utnyttja möjligheter när de uppkommer, såsom den kommande översynen av vattendirektivet.





## 5 Gruppvis hantering av kemikalier

Detta kapitel ger en översikt över olika forskningsområden som belyser gruppering av kemikalier samt hur gruppvisa metoder och hantering finns implementerad i EU:s kemikalielagstiftning.

Avsnitt 5.1 beskriver avgränsningar för litteraturgenomgången och 5.2 förklarar centrala ord och begrepp. Avsnitten 5.3 och 5.4 ger en överblick av det vetenskapliga kunskapsläget på området respektive ger en lägesbild över hur gruppvis hantering av kemikalier har implementerats regulatoriskt. Baserat på denna genomgång, sammanfattas behov av förbättringar i avsnitt 5.5.

### 5.1 Avgränsningar för litteraturgenomgången

Ett antal metoder för gruppering av kemikalier för olika ändamål har föreslagits i den vetenskapliga litteraturen. I denna översikt ligger fokus på de metoder som har koppling till regulatorisk riskbedömning eller riskhantering.

Avsnittet om hur kemikalier grupperas inom ramen för olika lagstiftningar ger en översikt över viktiga vägledningsdokument och metoder som används för gruppering av kemikalier inom olika processer och av olika aktörer.

### 5.2 Centrala ord och begrepp

Det finns olika metoder för att fylla informationsluckor med hjälp av gruppering av kemikalier. Gemensamt för dessa metoder är att de bygger på *likhetsprincipen*, det vill säga hypotesen att strukturellt likartade kemikalier har liknande biologisk aktivitet (ECHA 2008a).

*Read-across* är en av dessa metoder, som används för att förutsäga egenskaperna hos ett ämne (*target substance*) med hjälp av relevant

information om liknande ämnen (*source substances*). Read-across används för att identifiera och bedöma farliga egenskaper genom två olika tillvägagångssätt; *the analogue approach* och *the category approach*. I en *analogue approach* grupperas en *target substance* med en (eller några få) liknande *source substances*, medan en *category approach* ofta innebär gruppering av ett större antal ämnen för att fylla informationsluckor för de ingående ämnena (ECHA 2008a, OECD 2014). Egenskaperna hos ett ämne inom en så kallad kategori bedöms utifrån en utvärdering av kategorin som helhet (OECD 2014).

En trend gällande en viss effekt kan ofta ses för kemikalier inom en grupp. Det innebär att egenskaperna hos kemikalierna i gruppen ändras på ett förutsägbart sätt och att det därmed syns ett mönster i hur de ändras inom gruppen. En *trendanalys* kan göras med hjälp av en modell som baseras på data från de ingående kemikalierna (OECD 2014).

*Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) är en annan teknik för att fylla dataluckor som, baserat på den kemiska strukturen, förutsäger kemikaliens fysikalisk-kemiska och (eko)toxikologiska egenskaper och spridning i miljön (KEMI 2018a, ECHA 2008a).

## 5.3 Det vetenskapliga kunskapsläget

I det här avsnittet beskrivs tre identifierade forskningsområden inom vilka metoder för gruppering av kemikalier har utvecklats, applicerats och/eller utvärderats. De innefattar gruppering för att fylla informationsluckor, gruppering för riskbedömning av blandningar och gruppering för att främja substitution av farliga kemikalier.

### 5.3.1 Gruppering för att fylla informationsluckor

Utvecklingen och användningen av olika tekniker för att fylla dataluckor, såsom read-across och QSAR-metoder, har ökat som svar på nya informationskrav om kemikaliers faroegenskaper och målsättningen att minska antalet djurförsök (Patlewicz et al. 2017).

Även om det finns flera tekniska vägledningsdokument som beskriver användningen av read-across (t.ex. ECHA 2008a, 2017a, OECD 2014), har tillämpligheten och giltigheten i att använda read-across för vissa endpoints ifrågasatts. Det beror bland annat på

otillräcklig tillförlitlighet i read-across-prediktioner, otillräckligt vetenskapligt underlag och bristfällig dokumentation som motiverar de antaganden och bedömningar som gjorts vid användning av read-across (Patlewicz et al. 2017). Detta har drivit på forskningen om hur olika strategier för gruppering och read-across kan förbättras för regulatoriska syften (t.ex. Patlewicz et al. 2017, Pradeep et al. 2017).

Studier som utvärderar och förfinar read-across och QSAR-metoder syftar framför allt till att förbättra deras prediktion för olika endpoints (Patlewicz et al. 2015). Trots pågående utvecklingsarbeten pekade en nyligen genomförd studie om substitution och gruppering, utförd på uppdrag av EU-kommissionen (EC 2017a), på att ytterligare forskning om grupperingsstrategier för regulatoriska syften behövs och att de bör fokusera på

sambandet mellan kemiska strukturer och trender i (Q)SAR-prognoser för att öka deras användning med syfte att komma bort från det kort-siktiga sättet att substituera till en mer effektiv ersättning av farliga ämnen. (EC 2017a, vår översättning)

Parallellt med datoriserade metoder har det också skett en övergång till ökad användning och regulatorisk acceptans av *in vitro*-metoder för identifiering av farliga egenskaper och riskbedömning. Denna utveckling speglas även inom forskningen, där strategier utvecklas för att införliva mer mekanistiska data, till exempel kunskap om så kallade *adverse outcome pathways* (AOPs), för att underbygga tekniker för read-across och därmed bättre kunna förutsäga toxiciteten hos ett ämne (Patlewicz et al. 2017). En AOP beskriver det mekanistiska sambandet mellan en initierande händelse på molekylär nivå, efterföljande störningar på cell- och organnivå och det negativa fysiska utfallet hos en individ eller en population, såsom missbildningar eller sjukdomstillstånd.

Den vetenskapliga litteraturen innehåller flera exempel på read-across-metoder som integrerar både kemiska och biologiska data. Sådana metoder har utvecklats för att exempelvis kategorisera kemikalier i olika kemiska klasser, förutsäga olika endpoints samt för faroklassificeringar (Low et al. 2013, Gebel et al. 2014, Grimm et al. 2016, Shah et al. 2016).

För att öka acceptansen att använda read-across vid regulatoriska faro- och riskbedömningar har behovet av ett transparent och systematiskt tillvägagångssätt för att bedöma koherensen och osäker-

heten i prediktionerna lyfts (Blackburn och Stuard 2014, Schultz et al. 2015). Schultz et al. (2015) har till exempel utvecklat mallar, vars syfte är att fungera som ett stöd i denna bedömning med avseende på kemiska egenskaper, toxikokinetik och toxikodynamik, samt för en systematisk beskrivning av osäkerheter. Författarna har också föreslagit ett arbetsflöde för transparent och konsekvent rapportering av read-across-förfarandet (Schultz et al. 2015).

På grund av de specifika egenskaper som nanomaterial uppvisar har ett antal studier undersökt hur kunskapen om dessa kan användas för att kategorisera nanomaterial i farobaserade grupper. För att undvika testning av alla enskilda nanomaterial, och för att fylla informationsluckor, har olika tillvägagångssätt för gruppering av nanomaterial utifrån gemensamma egenskaper undersökts (Landvik et al. 2018, Arts et al. 2014, Braakhuis et al. 2016, Oomen et al. 2014).

### 5.3.2 Gruppering för riskbedömning av blandningar<sup>1</sup>

Frågeställningar om – och i så fall hur – kemikalier ska grupperas för att riskbedöma blandningar är föremål för en långvarig och ibland kontroversiell debatt. Åsikterna går isär och varierar med (i) bedömningsperspektivet (prospektiv eller retrospektiv bedömning), (ii) metoden (testning av hela blandningen eller komponentbaserad modellering), (iii) vad som ska skyddas (människors hälsa eller miljön) och (iv) det regulatoriska sammanhanget, som redan kan ha identifierat vilken grupp av kemikalier som ska ingå (till exempel bekämpningsmedel i livsmedel, som omfattas av EU-förordningen om gränsvärden för bekämpningsmedelsrester i eller på livsmedel och foder).

Dessutom behöver man skilja på användningen av grupperingsmetoder för att (i) definiera problematiska blandningar (utgångspunkten för en bedömning) och (ii) förfina en bedömning på en högre nivå i en stegvis bedömningsprocess.

Det första problemformulerande steget i en riskbedömning innebär att definiera vilken blandning som ska riskbedömas. Det kan göras antingen genom att utgå från information om samtidig exponering (en exponeringsbaserad definition), eller från en gemensam effekt (en farobaserad definition) – eller från en kombination av båda.

---

<sup>1</sup> Se kapitel 4 för beskrivning av centrala ord och begrepp som används i detta avsnitt.

Exponeringsbaserade definitioner kan fastställas från retrospektiva kemiska analyser eller prospektiv modellering av samexponering.

Farobaserade definitioner kan baseras på toxikologiska testdata eller utifrån likheter i fysikalisk-kemiska egenskaper som proxy för liknande toxiska egenskaper. Farobaserade definitioner kan begränsas ytterligare till ämnen som orsakar en viss negativ effekt via ett gemensamt verknings sätt (*mode of action*, MoA). Detta är dock en omtvistad fråga, som förklaras nedan.

Diskussionen om gruppering av kemikalier för riskbedömning av blandningar är huvudsakligen förknippad med komponentbaserade metoder, vilka kräver att alla de ämnen som ingår i bedömningen måste definieras. Om riskbedömningen i stället börjar med att hela blandningen testas, som vid effektbaserad övervakning (*effect-based monitoring*, EBM), definieras däremot blandningen automatiskt i termer av de farliga effekter som kan ses i olika tester. Dessa tester kan inkludera screening av specifika verkningsmekanismer (till exempel bindning till östrogenreceptorer) eller tester med så kallade apikala endpoints (till exempel tillväxthämning av alger). Att identifiera vilka ämnen som orsakar dessa effekter blir nästa steg vid testning av hela blandningar. Vid ett sådant förfarande spelar gruppering en mindre viktig roll.

De ämnen som ingår i en komponentbaserad bedömning betecknas av EFSA som en *gemensam bedömningsgrupp* (*common assessment group*). EFSA skiljer också mellan ”gruppering baserad på (i) regulatoriska kriterier, (ii) exponering, (iii) fysikalisk-kemiska likheter och (iv) biologiska eller toxikologiska effekter” (EFSA 2019: vår översättning). Grupperingskriteriet ”exponering” kan tyckas vara överflödigt om en blandning definieras som en grupp av kemikalier för vilka en organism kan exponeras samtidigt (se 2.2.2). Gruppering baserad på exponering blir dock förstäligt då en myndighet arbetar med ett juridiskt fördefinierat urval av (relativt få) kemikalier, som inbördes har olika sannolikhet för att förekomma samtidigt i ett specifikt exponeringsscenario. Till exempel kan det typiska spektrumet av bekämpningsmedelsrester i en vegankost skilja sig avsevärt från spektrumet i en kost som innehåller kött.

För mer omfattande bedömningar av en sammantagen humanexponering, som inte är begränsade till bara en typ av kemikalieanvändning (bekämpningsmedel) och en exponeringsväg (livsmedel), kan idén om gruppering baserad på exponering behöva vidareutveck-

las till en bredare metodologi för att identifiera typiska situationer med samexponering.

### *Olika uppfattningar om gruppering baserad på verkningsätt*

Komponentbaserade metoder förutsätter att blandningskomponenterna bidrar till en gemensam toxikologisk endpoint via liknande (*concentration additive*) och/eller olika (*independent*) verkningsätt (*mode of action*, MoA). Diskussionen om gruppering av kemikalier för riskbedömning av blandningar är därför främst inriktad på att identifiera gemensamma verkningsätt. Det finns dock olika uppfattningar om betydelsen av detta. Inom humantoxikologin anser många experter att MoA-baserade grupperingar är ett avgörande steg i riskbedömningen av en blandning och en högt prioriterad forskningsfråga (t.ex. Rotter et al. 2018, Boberg et al. 2019). Inom ekotoxikologin anses däremot MoA-baserad gruppering generellt inte som avgörande för att utföra komponentbaserade riskbedömningar av blandningar; genomförbarheten handlar snarare om att jämförbara toxicitetsdata för enskilda ämnen görs tillgängliga.

Dessa olika uppfattningar om betydelsen av MoA-baserade grupperingar återspeglar olika uppfattningar om vad som är lämplig rättslig användning av komponentbaserade metoder. Det generella antagandet om *koncentrationsaddition* (*concentration addition*, CA), oavsett verkningsätt, är numera allmänt accepterat som ett försiktigt men inte alltför konservativt första antagande inom både ekotoxikologin och humantoxikologin (se kapitel 4).

Om en sådan inledande bedömning signalerar att blandningen medför betydande risker finns det dock olika uppfattningar gällande behoven och tillvägagångssätten för att förfina bedömningen så att den kan utgöra underlag för regulatoriska beslut om eventuell riskminskning. För hälsoriskbedömningar betraktas MoA-baserad gruppering som ett viktigt steg i förfiningen (EFSA 2019). För miljöriskbedömningar är MoA-baserad gruppering ofta varken möjlig, eller anses inte nödvändig (Backhaus och Faust 2012). Om toxicitetsdata för enskilda komponenter refererar till samma endpoint i samma taxonomiska grupp (oavsett MoA) är detta vanligtvis den högsta möjliga förfiningsnivån.

*Kemikalier verkar olika i olika arter*

En av orsakerna till dessa skilda uppfattningar är att *mode of action* (verkningsätt) är ett artspecifikt begrepp. Även om man i miljöriskbedömningen fokuserar på en art, syftar dessa bedömningar till att skydda miljontals olika arter med olika fysiologi. En kemikalies verkningsätt i alger till exempel är inte alls detsamma som i till exempel insekter. Vidare kan två ämnen verka på liknande sätt i en art, men olika i en annan. Vissa verkningsätt kan vara gemensamma för stora taxonomiska grupper, medan andra kan vara begränsade till känsliga subpopulationer av en enda art.

För merparten av alla kemikalier och de flesta arter saknas kunskap om verkningsmekanismer, och det finns inget som talar för att denna situation kommer att förändras fundamentalt inom överskådlig framtid. För några år sedan fanns det stora förväntningar på att nya toxikonomiska metoder skulle kunna förändra situationen mycket snabbt (Altenburger et al. 2012), men hittills har detta inte materialiserats. Att vänta på att verkningsätt klargörs vetenskapligt för tiotusentals förorenande ämnen i miljontals arter förefaller inte vara någon effektiv väg framåt för bättre skydd mot blandningsrisker.

*Vad ska skyddas?*

En annan orsak till olika uppfattningar om betydelsen av MoA-baserad gruppering är olika typer av endpoints och vad man avser att skydda. Hälsoriskbedömningar syftar till att skydda enskilda individer från sjukdomar eller andra negativa hälsoeffekter, som kanske bara orsakas av specifika typer av kemikalier med specifika verkningsätt (till exempel vissa former av cancer orsakade av genotoxiska carcinogener). Miljöriskbedömningar använder sig däremot av så kallade apikala endpoints, såsom dödlighet eller populationstillväxt, som kan påverkas av en mängd kemikalier med olika och till största delen okända verkningsätt.

För dessa olika bedömningssituationer finns det olika uppfattningar om blandningsriskbedömningar om komponenterna (i) har olika verkningsätt och (ii) förekommer vid låga doser eller koncentrationer, där ”låga” avser nivåer under regulatoriskt acceptabla nivåer

för enskilda kemikalier, såsom ADI eller DNEL för människor och PNEC för organismer i miljön.

År 2011 drog EU-kommissionens vetenskapliga kommittéer slutsatsen att risken med sådana blandningar bör ”antas vara försumbar” när det gäller människors hälsa, medan den för effekter i miljön bör anses utgöra grund för möjlig oro (”possible concern”) (EC 2011a). Med tanke på detta, blir det rimligt att använda sig av MoA-baserade grupperingar för hälsoriskbedömning av blandningar, men inte för miljöriskbedömningar.

Mode of action är ingen precist definierad term och vilken kunskap vi har om dessa varierar kraftigt mellan olika kemikalier. I litteraturen varierar MoA-baserade klassificeringar av kemikalier från definitioner av målmolekyler (”target molecules”) (till exempel ett specifikt enzym) till definitioner av påverkad metabolism (till exempel biosyntes av kolesterol), och vidare till beskrivningar av berörda målorgan eller generella funktionsstörningar (till exempel endokrina störningar) (Busch et al. 2016).

Ett nytt och mer precist definierat koncept för gruppering är *adverse outcome pathways* (AOP) (Ankley et al. 2010, se beskrivning under 5.3.1). AOP-konceptet anses ha potential för framtida användning inom det regulatoriska systemet, men hittills har den praktiska tillämpningen vid riskbedömning av blandningar varit liten (EFSA 2019).

I litteraturen diskuteras den MoA-baserade grupperingen av kemikalier för riskbedömning av blandningar i stor utsträckning isolerat från såväl överväganden om gruppering av kemikalier för faroklassificering enligt REACH och CLP, som kriterier för att identifiera kandidater för substitution. Såvitt vi känner till har man hittills inte utvecklat koncept för att koppla samman regleringsstrategier för dessa tre syften.

### 5.3.3 Gruppering för att främja substitution

I den vetenskapliga litteraturen identifieras olika utmaningar och hinder som kan hämma lyckade substitutioner. I samband med detta föreslås också metoder för att förhindra så kallad *falsk substitution* (*regrettable substitution*). En sådan metod är att gruppera kemikalier utifrån funktionell användning (Tickner et al. 2015, Fankte et al. 2015, Howard 2014). Detta kallas för *funktionell substitution* och



syftar till att söka efter substitut som ger den önskade funktionen bortom *kemisk substitution* (en kemikalie ersätts med en annan, så kallad *drop-in-kemikalie*) (Tickner et al. 2015).

Enligt Tickner et al. (2015) kan substitution förekomma på tre olika nivåer, genom att ersätta:

(i) en kemikalie, vanligen med en strukturell kemikalie, till exempel bisfenol A (BPA) med bisfenol S (BPS),

(ii) funktionen för slutanvändning, vilket medför en förändring av material, produkt eller process, till exempel polyeten med låg densitet i stället för högdensitetspolymerer som kräver mjukgörare, eller

(iii) servicefunktionen, vilket innebär en förändring av systemet, till exempel digitala kvitton i stället för fysiska papperskvitton (Tickner et al. 2015, Sackmann et al. 2018).

För att undvika falsk substitution betonas att man bör prioritera substitution av funktionen för slutanvändning eller service framför kemiska drop-in-substitutioner (Tickner et al. 2015, Sackmann et al. 2018).

För att identifiera lämpliga substitut görs bedömningar av alternativen (*chemical alternatives assessments*). Metoder och verktyg för sådana bedömningar kombinerar vanligtvis faro- och risbedömning med en analys av ekonomisk och teknisk genomförbarhet i olika utsträckning och de har huvudsakligen använts med fokus på kemisk substitution (Howard 2014, Fankte et al. 2015).

Kemikalier som i dagsläget används för att erhålla en viss funktion kanske inte är det bästa alternativet ur hälso- eller miljöperspektiv. I vissa fall kan det till exempel finnas icke-kemiska alternativ tillgängliga som kan ge den önskade funktionen.

Gruppering av kemikalier utifrån funktionell användning kan ge värdefull information i en bedömning av alternativa substitut som gör att andra, kanske helt nya, kemiska strukturer och material och icke-kemiska lösningar inkluderas och utvärderas (Howard 2014, Tickner et al. 2015).

Också i en annan studie ledde en litteraturgenomgång och samråd med intressenter till att författarna betonade fördelarna med att tillämpa funktionell substitution, i kontrast till kemisk substitution. I samband med detta identifierades också ett behov av att skapa ett system för konsekventa definitioner, klassificering och karakterisering av kemikaliers funktioner (EC 2017a).

Sackmann et al. (2018) påpekar också att gruppering av kemikalier utifrån deras tekniska funktioner, till exempel mjukgörare, flamskyddsmedel och tensider, är värdefullt för att identifiera inte bara säkrare alternativ utan även substitutionsmönster (det vill säga vilket ämne som kan komma att ersättas av vilket substitut).

Det är dock inte säkert att funktionellt likvärdiga alternativ alltid kan hittas utanför en grupp av strukturlika kemikalier. Om så är fallet – och i avsaknad av tillräcklig information om (eko)toxikologiska egenskaper och spridning i miljön av strukturlika alternativ – anser Fankte et al. (2015) att det bör antas att alternativen uppvisar samma farliga egenskaper som ämnet som ska ersättas, baserat på likhet i kemisk struktur. Författarna föreslår att detta antagande kan överges om tillverkarna av alternativen kan visa att det inte stämmer. Att använda strukturell likhet som proxy för likheter i (eko)toxikologiska egenskaper och spridning i miljön är en accepterad princip och grunden för *in silico*-modeller som används i regulatoriska sammanhang för att identifiera potentiellt problematiska kemikalier och undvika falsk substitution.

Att gruppera kemikalier inom biomonitorering har också uppmärksamats som ett sätt att få information om, och kunna reagera på, förändringar i kemikalieanvändning och förekomst av nya kemikalier på marknaden. Övervakning av grupper av kemikalier kan göra det möjligt att identifiera ämnen som riskerar att bli problematiska ur hälso- eller miljösynpunkt, till exempel som ett resultat av att en kemikalie vars användning har begränsats har ersatts med en kemikalie med en liknande toxicitetsprofil. Enligt Krowech et al. (2016) är det därför viktigt att inkludera grupper av kemikalier i övervaknings- och åtgärdsprogram.

## 5.4 Regulatorisk implementering inom EU

Detta avsnitt sammanfattar vägledningsdokument och metoder som tagits fram för att genomföra de krav och möjligheter för gruppering av kemikalier som finns beskrivna i kapitel 3. Gruppering tillämpas inte generellt eller konsekvent i kemikalielagstiftningen, utan användningen är begränsad till specifika processer i vissa lagstiftningar och utförs av respektive behörig myndighet. Denna lägesbild återspeglas i det här avsnittet, som omfattar gruppering för (i) faroidentifiering

och riskhanteringsåtgärder inom REACH och CLP, (ii) riskbedömning av blandningar enligt EU:s livsmedelslagstiftning och (iii) att stödja substitution inom REACH och biocid- och växtskyddsmedelsförordningarna. Vägledning som beaktar gruppering av kemikalier finns också för implementering av förordningarna om livsmedelstillsatser och kosmetika. Dessa nämns kortfattat i kapitel 3 och diskuteras inte vidare i detta kapitel.

#### **5.4.1 Gruppering för faroidentifiering och riskhantering inom REACH och CLP**

##### **Vägledning om metoder för gruppering och read-across**

I REACH bilaga XI fastställs generella regler för anpassning av informationskraven. I dessa ingår regler för när kemikalier kan grupperas samt när read-across av data kan användas för att fylla informationsluckor, som ett alternativ till att testa varje kemikalie för varje efterfrågad endpoint.

Enligt REACH är strukturell likhet en förutsättning för gruppering och användning av read-across (ECHA 2017a). Kemikalier vars fysikalisk-kemiska och (eko)toxikologiska egenskaper sannolikt liknar varandra eller följer ett regelbundet mönster till följd av strukturell likhet kan grupperas och betraktas som en kategori (REACH bilaga XI).

Att använda read-across i REACH registreringsprocess är en av de vanligaste alternativa metoderna för att uppfylla kraven för testdata (Ball et al. 2016, ECHA 2017a). Användningen av read-across måste motiveras av vetenskapligt rimliga förklaringar och stödas med tillräcklig information. Sådan information kan komma från QSAR eller experimentella studier som avser specifika aspekter av read-across-hypotesen (ECHA 2017a). Många registreringar där read-across har använts har dock visat sig vara av bristfällig kvalitet, eller haft ogrundade eller otillräckliga motiveringar för hur kemikalierna har grupperats (KEMI 2015a, 2018a).

Som ett sätt att förbättra kvaliteten på registreringsdossierer och undvika fortsatt olämplig användning av read-across, har Kemikalieinspektionen tidigare föreslagit att ECHA bör undersöka möjligheten att gruppera kemikalier inom ramen för ämnesutvärderingen (KEMI 2015a). Sedan dess har ECHA till exempel integrerat

en systematisk analys av strukturella likheter i sin it-screening, som identifierar kandidater till ämnesutvärderingen (EC 2017a, KEMI 2018a).

ECHA har tagit fram vägledning kring hur man grupperar kemikalier och använder read-across, samt tekniska och vetenskapliga motiveringar till sådana bedömningar (ECHA 2008a, ECHA 2017a).

Vägledning om gruppering och read-across har även utvecklats av andra organisationer, där OECD:s vägledning och QSAR Application Toolbox är de mest omfattande i förhållande till de regulatoriska behoven (Patlewicz et al. 2017). Tabell 5.1 ger en översikt över ECHA:s och OECD:s vägledningsdokument.

**Tabell 5.1** Regulatorisk vägledning om gruppering av kemikalier och read-across

Referens/ Organisation	Omfattning och syfte	Gruppering baserad på:
ECHA (2008a): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals	Generell vägledning om gruppering, QSAR och read-across som alternativa metoder för att uppfylla datakraven i REACH	Gemensamma funktionella grupper, beståndsdelar eller kemiska klasser, liknande kolkedjelängd, gemensamma prekursorer och/eller nedbrytningsprodukter
ECHA (2017a): The Read-Across Assessment Framework (RAAF)	Ett komplement till den generella vägledningen för att strukturera motiveringen till read-across och synliggöra källor till osäkerhet i bedömningen	Nämner att gruppering kan baseras på t.ex. gemensamma funktionella grupper, prekursorer och/eller nedbrytningsprodukter, eller ett konstant mönster i hur potensen hos de fysikalisk-kemiska eller biologiska egenskaperna i gruppen ändras
OECD (2014): Guidance on grouping of chemicals, second edition	Generell vägledning till – och olika applikationer av – grupperingsmetoder och tekniker för att fylla dataluckor vid farobedömning	Gemensamma funktionella grupper, verkningsätt ( <i>mode or mechanism of action, MoA</i> ), <i>adverse outcome pathways</i> (AOPs), beståndsdelar eller kemiska klasser, prekursorer och/eller nedbrytningsprodukter, eller en stegvis eller konstant förändring i hela kategorin (t.ex. en kedjelängds-kategori), eller ett konstant mönster i hur potensen hos de fysikalisk-kemiska eller biologiska egenskaperna i gruppen ändras

I ECHA:s och OECD:s vägledningar beskrivs två tillvägagångssätt för att gruppera kemikalier: the analogue approach och the category approach. En kemisk kategori (chemical category) beskrivs av OECD som en grupp av

kemikalier vars fysikalisk-kemiska, toxikologiska och ekotoxikologiska egenskaper sannolikt är likartade eller följer ett regelbundet mönster till följd av strukturell likhet.

(OECD 2014, vår översättning)

ECHA (2008a) använder en liknande definition av vad som utgör en kemisk kategori.

Mer specifikt kan gruppering av kemikalier baseras på exempelvis gemensamma funktionella grupper, verkningsmekanismer eller nedbrytningsprodukter (se tabell 5.1). På grund av att fler kemikalier generellt hanteras i en kemisk kategori än vid tillämpning av den analoga metoden, kan trender för olika endpoints vara lättare att upptäcka med hjälp av en *category approach* (OECD 2014).

Även om gruppering och read-across används för industrikemikalier inom REACH, är det känt att dessa metoder kan bidra till ytterligare osäkerhet i faro- och riskbedömning (ECHA 2008a; OECD 2014). Tillgång till data av god kvalitet är grundläggande för att minska denna osäkerhet, liksom mekanistisk förståelse för specifika endpoints för att kunna bedöma den biologiska rimligheten och motivera grupperingen (OECD 2014).

### *Specifik vägledning*

Utöver den generella vägledningen ger både ECHA och OECD mer specifik vägledning för tillämpning och bedömning av read-across och QSAR-metoder. The *Read-Across Assessment Framework* (RAAF), som utarbetats av ECHA, är en kompletterande resurs till vägledningen och innehåller principer och exempel för att vetenskapligt undersöka read-across-prediktioner om kemikaliers hälso- och miljöfarliga egenskaper inom ramen för REACH (ECHA 2017a). För att öka acceptansen för regulatorisk användning av QSAR-metoder har OECD utvecklat en QSAR-verktyglåda ("the QSAR Application Toolbox") (OECD 2019). Denna består av en uppsättning verktyg som stöder användningen av QSAR-modeller inom olika regelverk,

till exempel genom att tillhandahålla uppskattningar för ofta använda endpoints, tillsammans med vägledning för tolkning av uppskattad data (OECD 2019).

Som svar på det identifierade behovet av att dela in nanomaterial i farobaserade grupper (se 5.3.1) har ECHA också utarbetat principer och vägledning för gruppering av nanomaterial (ECHA 2017b).

Möjligheten och lämpligheten att gruppera kemikalier tas också upp i vägledningen om ”förberedelse av dokumentation till bilaga XV för begränsningar” (ECHA 2007). Vägledningen nämner två scenarier där gruppering av kemikalier kan vara relevant i begränsningsprocessen: (i) när registranter redan har grupperat kemikalier för kemikaliesäkerhetsbedömningen (bilaga I, Avsnitt 0.4) eftersom denna gruppering påverkar den information som sedan finns tillgänglig för begränsningsförfarandet, och (ii) när en myndighet vill inkludera ett antal relaterade ämnen i samma begränsningsdossier. Detta kan till exempel ske när den farliga egenskapen – i kombination med den exponering som orsakar den aktuella risken i begränsningsförslaget – delas av två eller flera ämnen.

Grupperingsmetoder för att identifiera, bedöma och begränsa problematiska kemikalier används alltmer inom EU-lagstiftningen, både av myndigheter på EU-nivå och i medlemsländerna. Följande avsnitt innehåller exempel på genomförda och pågående aktiviteter hos ECHA och Kemikalieinspektionen, som innefattar gruppvis hantering av kemikalier.

### **Grupperingsaktiviteter hos Europeiska kemikaliemyndigheten**

ECHA arbetar i allt större utsträckning med grupper av ämnen som ett sätt att hantera problematiska ämnen så effektivt som möjligt. Gruppering är en viktig del av ECHA:s integrerade regleringsstrategi (”Integrated Regulatory Strategy”), som syftar till att hjälpa myndigheter att använda den lämpligaste kombinationen av REACH- och CLP-processer för att hantera kemikalier med problematiska egenskaper (ECHA 2019a).

### *Kartlägga alla REACH-registrerade ämnen*

En av ECHA:s senaste och mest ambitiösa grupperingsaktiviteter är att kartlägga alla REACH-registrerade ämnen (ECHA 2019a). Arbetet inleddes under 2018 och ambitionen är att till slutet av 2020 identifiera åtgärder för alla registrerade ämnen som produceras eller importerats i över 100 ton per år. ECHA planerar att ha gått igenom alla registrerade ämnen till år 2027.

Syftet med screeningen och kartläggningen är att dela in de registrerade ämnena i någon av följande grupper:

#### *1. Hög prioritet för ytterligare riskhantering*

Hit hör ämnen som identifierats som problematiska och för vilka ytterligare regleringsåtgärder kan inledas baserat på tillgängliga data, det vill säga det finns tillräcklig information i registreringsdossiern, eller den kan kompletteras med annan tillgänglig information för att initiera antingen:

- faroklassificering enligt CLP eller identifiering som SVHC-ämne för PBT-och/eller ED-egenskaper, eller
- en begränsnings- eller tillståndsprocess enligt REACH eller riskhanteringsåtgärder enligt annan EU-lagstiftning.

#### *2. Hög prioritet för generering av data*

Hit hör potentiellt problematiska ämnen för vilka generering av data förväntas minska osäkerheten och göra det möjligt att fatta beslut om huruvida ämnena behöver ytterligare riskhantering eller om de kan anses vara av låg prioritet. Dessa ämnen blir främsta kandidater för dossierutvärdering (compliance check) och/eller ämnesutvärdering (substance evaluation).

#### *3. Låg prioritet för ytterligare riskhantering*

Hit hör ämnen för vilka tillgängliga data är tillräckliga för att dra slutsatsen att de för närvarande är av låg prioritet eller redan omfattas av tillräcklig reglering.

På grund av bristfällig faro- och/eller exponeringsinformation i REACH registreringsdossierer finns det i dag ett stort mått av osäkerhet i systemet, vilket leder till att många ämnen inte omedelbart kan sorteras under någon av de tre grupperna ovan. Avsikten är att minska denna osäkerhet genom att antingen fördela ämnena för

vidare hantering (datagenerering, initiering av faroidentifiering eller regulatorisk riskhantering) eller dra slutsatsen att ett ämne har låg prioritet. En slutsats om låg prioritet är dock tidsberoende och bör regelbundet ses över utifrån ny information om farliga egenskaper eller användningar. I slutändan bör alla ämnen kunna anses vara av låg prioritet för ytterligare riskhantering, antingen på grund av att de inte bedöms utgöra någon risk eller på grund av att relevanta regleringsåtgärder har införts.

### *Stegvis kartläggning av det ”kemiska universumet”*

I ett första steg i kartläggningen grupperas ämnena baserat på strukturellhet. Med utgångspunkt från ett specifikt ämne, även kallat ”frö”, identifieras strukturellt liknande ämnen i registreringsdatabasen. Exempel på ”frön” är ämnen i bilaga VI till CLP, ämnen på kandidatförteckningen och i Community Rolling Action Plan (CoRAP) – det vill säga ämnen för vilka regulatoriska åtgärder redan har initierats.

En annan utgångspunkt för gruppering är ämnen som har en viss typ av användning eller funktion med hög potential för emission, till exempel ett tillsämsämne i plast.

I ett andra steg, efter den strukturella grupperingen, görs en bedömning av de enskilda ämnena i gruppen. Syftet är att identifiera till vilken av de tre grupperna ovan som varje ämne i gruppen tillhör.

I följande steg bedöms och används resultaten av de regulatoriska processerna – till exempel information från dossierutvärdering eller utfallet av den harmoniserade klassificeringsprocessen – för att fastställa om ytterligare regleringsåtgärder behövs, eller om ämnet i dagsläget kan anses ha låg prioritet för ytterligare åtgärder.

Syftet med denna cykel, som består av att fördela ämnen till de olika grupperna och begära in ny information, identifiera potentiellt farliga egenskaper och riskhanteringsåtgärder, är att få en bättre bild över vad ECHA kallar för det ”kemiska universumet”. ECHA avser att informera om vilka ämnen som har allokerats till vilken grupp.

Enligt ECHA (2019a) är det grundläggande att ämnen hanteras gruppvis i arbetet med att kartlägga det ”kemiska universumet” då det skapar ökad samstämmighet i arbetet mellan ECHA och medlemsländernas behöriga myndigheter i alla steg – från screening och



datagenerering (dossier- och ämnesutvärdering, eller andra metoder som inkluderar direkta kontakter med industrin) till riskminskningsåtgärder (harmoniserad klassificering och märkning, identifiering och tillståndsprövning av SVHC-ämnen, begränsning och eventuellt även åtgärder enligt annan lagstiftning).

## Grupperingsaktiviteter hos Kemikalieinspektionen

Kemikalieinspektionen (KemI) har publicerat en rapport om gruppering av kemikalier inom REACH och CLP (KEMI 2017 [på svenska] och KEMI 2018a [uppdaterad version på engelska]). Även om arbetet med att använda gruppbaseerade strategier går framåt är rapporten fortfarande aktuell (muntlig kommunikation med KemI). KemI arbetar med gruppering av kemiska ämnen i alla processer inom REACH och CLP. De aktiviteter som beskrivs nedan baseras huvudsakligen på deras rapport från 2017.

Möjligheten att hantera ämnen som en grupp beror på syftet med grupperingen, och vissa processer har identifierats vara enklare än andra för gruppering av kemikalier (KEMI 2018a).

### *Screening och riskhanteringsanalys (RMOA)*

Vid prioritering av ämnen för olika riskhanteringsåtgärder inom REACH och CLP identifieras grupper av ämnen med liknande strukturer, inneboende egenskaper och användningsområden. Detta görs inom ECHA:s årliga gemensamma screeningprogram (*common screening*), där Kemikalieinspektionen deltar. Screeningen omfattar en automatiserad och en manuell komponent och använder information främst från REACH-registreringar som samlats in i ECHA:s registreringsdatabas för att systematiskt prioritera ämnen för exempelvis ämnesutvärdering, harmoniserad klassificering och kandidatförteckningen.

Gruppvis hantering av ämnen inom ramen för det gemensamma screeningprogrammet och riskhanteringsanalysen (*regulatory management option analysis*, RMOA) identifierades i en ”Roadmap on substances of very high concern” (EC 2013a) som viktiga aktiviteter för att uppnå EU-kommissionens strategi, som innebär att alla relevanta

SVHC-ämnen ska ha identifierats och förts upp på kandidatförteckningen till år 2020 (ECHA 2013).

KemI har utvecklat ett verktyg, en prioriteringstabell, för identifiering och prioritering av kemikalier för olika regleringsåtgärder, till exempel inom de olika REACH- och CLP-processerna. Prioriteringstabellen innehåller information om ett stort antal ämnen och kan användas för att generera grupper av ämnen som bygger på exempelvis strukturella likheter, toxikologiska egenskaper eller spridning i miljön, samt funktion och användning. Prioriteringstabellen kompletterar ECHA:s automatiserade it-screening, som främst används för att identifiera strukturlika ämnen (KEMI 2018a).

Ämnen som identifieras som kandidater för potentiella regleringsåtgärder i den manuella screeningen, det vill säga den screening som utförs av medlemsländernas behöriga myndigheter för att vidare bedöma resultatet av ECHA:s it-screening, går vidare till RMOA. Ämnen som identifieras som kandidater för ämnesutvärdering går vidare till CoRAP.

RMOA är en fall-till-fall-analys som utförs av medlemsländerna. Den syftar till att ta reda på huruvida det krävs reglerande åtgärder för ett visst ämne eller en viss grupp av ämnen, samt identifiera de lämpligaste åtgärderna för att hantera det identifierade problemet.

KemI har utfört manuell screening och presenterat RMOA för grupper av ämnen, exempelvis för hudsensibiliserande ämnen i textilier utifrån inneboende toxikologiska egenskaper och användningsmönster.

Gruppering vid screening och val av ämnen för ytterligare regleringsåtgärder kräver inte samma höga vetenskapliga nivå och kunskap om ämnena som vid gruppering avsedd för read-across av data, och kan därför tillämpas i större utsträckning (KEMI 2018a).

### *Registrering*

Många REACH-registreringar där read-across av data har använts har visat sig vara av undermålig vetenskaplig kvalitet och haft otillräckligt motiverade grupperingar (KEMI 2018a). ECHA har vidtagit olika åtgärder för att förbättra kvaliteten i registreringarna, inklusive de med grupper av ämnen. En sådan åtgärd var att initiera gemensamma bedömningar av mindre grupper av ämnen tillsam-

mans med utvalda behöriga myndigheter i medlemsländerna (inklusive KemI) och registranterna. ECHA har också granskat registreringar för grupper av ämnen tillsammans med berörda intressenter i sektorsspecifika dialoger, som ett annat sätt att förbättra kvaliteten på grupp-registreringar. I det arbetet har även KemI deltagit.

### *Ämnesutvärdering*

I ämnesutvärderingen grupperas ämnen för att uppnå en högre effektivitet, men också för att kontrollera att de behöriga myndigheterna fattar konsekventa beslut om strukturella ämnen. Som ett resultat av den gemensamma screeningen offentliggörs strukturellt likartade ämnen årligen i den så kallade "Similarity Report". Informationen kan vara en hjälp för medlemsländernas behöriga myndigheter att identifiera och välja grupper av ämnen att utvärdera. ECHA rekommenderar att behöriga myndigheter utvärderar strukturella ämnen som en grupp, men det finns inga rättsliga krav på att det görs. KemI tillhör de av medlemsstaternas myndigheter som har utvärderat grupper av strukturella ämnen inom CoRAP.

På grund av konfidentialitet i besluten behandlas ämnesutvärderingar gällande en grupp av ämnen dock administrativt som enskilda ämnesutvärderingar, även om det fortfarande är mer resurseffektivt i ett längre perspektiv att utvärdera strukturella kemikalier som en grupp än att utvärdera dem separat. Det betyder att även om kostnaden per ämne är lägre i en gruppvärdering görs detta inte systematiskt. Att processa ämnen gruppvis skulle enligt KemI kräva stora förändringar av utvärderingsprocessen, samt tillägg i REACH-förordningen (KEMI 2018a).

### *Klassificering inom CLP*

Harmoniserad klassificering enligt CLP utgör ofta grunden för ytterligare reglering av ämnen inom REACH, liksom inom andra lagstiftningar som begränsar användningen av kemikalier. Klassificering av grupper av ämnen enligt CLP kan därför vara en effektiv åtgärd för att reglera grupper i efterföljande lagstiftningsprocesser.

Vid faroklassificering av ett ämne enligt CLP ska all tillgänglig information användas, inklusive "information från tillämpningen av

gruppkonceptet (gruppering, jämförelse med strukturlika ämnen)” (bilaga I till CLP, avsnitt 1.1.1.3). KemI har lämnat flera klassificeringsförslag som avser grupper av ämnen, baserat på read-across av data mellan strukturlika ämnen.

Det finns exempel på både definierade och odefinierade grupperingar i bilaga VI till CLP. De flesta av de mer omfattande och odefinierade grupperna antogs dock enligt rådets tidigare direktiv 67/548/EEG. Antalet nya grupp-poster inom CLP är fortfarande begränsat och beslut om att arbeta med grupper av ämnen fattas från fall till fall. KemI menar att ytterligare stöd och verktyg behövs för att underlätta gruppering i klassificeringsprocessen (KEMI 2018a).

### *Kandidatlistan och tillståndsprövning*

Även kandidatlistan innehåller både väldefinierade och mindre definierade grupper. Odefinierade stora grupper kan resultera i att fler ämnen omfattas av informationskravet för varor, och av tillståndsprövning – om ämnena förs in i bilaga XIV till REACH. Det kan dock vara svårt att prioritera ämnen till bilaga XIV om de ingår i en grupp som är mycket omfattande, eftersom prioriteringen bygger på de inneboende egenskaperna, användningen och den årliga producerade eller importerade volymen för varje enskilt ämne.

En alternativ metod för att förhindra att ett SVHC-ämne ersätts med en annan kemikalie med liknande farliga egenskaper är att föra in ämnen på kandidatförteckningen och i bilaga XIV som enskilda ämnen, men i nära följd efter varandra.

Enligt KemI skulle kemikaliehanteringen vara mer effektiv om liknande ämnen kunde behandlas i grupp i stället för som enskilda ämnen – och om dessa grupper återkom i olika regulatoriska processer, till exempel klassificering enligt CLP och identifiering och tillståndsprövning av SVHC-ämnena (KEMI 2018a).

### *Begränsning*

Begränsning av grupper av ämnen är ganska vanligt inom REACH (bilaga XVII), och gruppering används i större utsträckning i begränsningsprocessen än för klassificering i enlighet med CLP eller i till-

ståndsförfarandet inom REACH. Bilaga XVII innehåller grupp-begränsningar för olika ämnen och användningar.

Enligt KemI har begränsning visat sig vara en genomförbar väg för att reglera grupper av ämnen, även om det för de enskilda medlemsländerna kan innebära betydligt mer arbete jämfört med ett begränsningsförslag som avser endast ett ämne (KEMI 2018a). Begränsningsförslaget måste kunna visa att användningen av ämnesgruppen leder till en oacceptabel risk för människors hälsa eller miljön, och att den föreslagna begränsningen även är motiverad ur ett socioekonomiskt perspektiv.

Gruppering av kemikalier inom REACH har historiskt sett främst baserats på likheter i molekylstruktur. Men numera ses flera exempel där grupperingsförslagen baseras på toxikologiska data, såsom det senaste förslaget från Sverige och Frankrike om att begränsa användningen av över tusen kemikalier klassificerade som hudsensibiliserande, irriterande och/eller frätande i textil- och läderartiklar (ECHA 2019b; Kommunikation med Kemikalieinspektionen 2019).

Sammanfattningsvis finns möjlighet för gruppvis bedömning och hantering av kemikalier inom både REACH och CLP, men metoderna för gruppering kan vidareutvecklas och stödjas ytterligare av vägledning och verktyg så att gruppering sker mer systematiskt och att gruppvis hantering alltid ses som förstahandsalternativet (kommunikation med KemI).

#### **5.4.2 Gruppering för riskbedömning av blandningar inom EU:s livsmedelslagstiftning**

Överväganden om gruppering av kemikalier för riskbedömning av blandningar finns med i två vägledningsdokument, som har utarbetats av den Europeiska livsmedelsmyndigheten (EFSA). En särskild vägledning för att identifiera så kallade *kumulativa bedömningsgrupper* (*cumulative assessment groups*, CAGs) av bekämpningsmedel släpptes 2013 (EFSA 2013e). En allmän vägledning om ”riskbedömning av kombinerad exponering för flera kemikalier” publicerades nyligen (EFSA 2019). Den nya generiska vägledningen innehåller överväganden om ”gruppering av kemikalier i gemensamma bedömningsgrupper” (EFSA 2019). Vägledningen gäller för bedömningar inom EFSA:s

alla ansvarsområden som definieras av EU:s livsmedelslagstiftning<sup>2</sup>. Det innebär att den är inriktad på (i) exponering av människor, husdjur och sällskapsdjur för alla kemikalier i livsmedel och foder, och (ii) exponering av vilda arter endast för bekämpningsmedel. Övriga exponeringsvägar eller ämnesgrupper ligger utanför ansvarsområdet.

Myndigheten använder *gemensam bedömningsgrupp* (*common assessment group*) som en övergripande term för att beteckna varje uppsättning av

kemiska ämnen som behandlas som en grupp genom att tillämpa en gemensam riskbedömningsprincip (t.ex. *dose addition*) eftersom dessa komponenter har vissa gemensamma egenskaper (dvs. grupperingskriterierna).

(vår översättning)

Termen *kumulativ bedömningsgrupp* (CAG) används däremot för att beteckna en specifik

typ av bedömningsgrupp där de verksamma ämnena rimligtvis skulle kunna agera genom ett gemensamt verknings sätt, men där alla inte nödvändigtvis kommer att göra det.

(EFSA 2019, vår översättning)

Som dessa definitioner indikerar är grupperingskriterierna inte tydligt definierade, utan lämnar mycket utrymme för specifikationer och framtida förfiningar. I vägledningsdokumenten finns beskrivningar av innebörden av de olika kriterierna, och exempel på hur de kan omsättas i praktiken – men de innehåller dock inga strikta regler för implementering.

Den nya generiska vägledningen skiljer mellan (i) gruppering i enlighet med den ursprungliga definitionen av en bedömningsgrupp, och (ii) förfining av gruppering under ett stegvis komponentbaserat bedömningsförfarande.

För den ursprungliga definitionen kan myndigheten använda fyra olika typer av kriterier, som förklaras i avsnitt 5.3.2: ”regulatoriska kriterier”, ”exponering”, ”fysikalisk-kemiska likheter” och ”biologiska eller toxikologiska effekter”.

För förfining av en bedömning får myndigheten använda (i) ”*weight of evidence*-metoder”, (ii) ”dosimetri” (toxikokinetisk information) eller (iii) ”mekanistiska data”, såsom information om verknings sätt (MoA) eller *adverse outcome pathways* (AOP).

---

<sup>2</sup> EG-förordning 178/2002.

Vilken metod som ska användas ska ”bestämmas utifrån tillgängliga data och expertbedömningar”. Om myndigheten väljer en *weight of evidence*-metod kan det innefatta olika aspekter såsom (i) dos-responsförhållande, (ii) om resultaten i olika studier och i olika arter är konsistenta, (iii) robustheten i bevisunderlaget (om effekten definierades endast vid en exponeringsnivå) och (iv) förståelse för effekten med stöd av kunskap om MoA/AOP (EFSA 2019: vår överläggning).

Tillämpligheten av den nya generiska vägledningen kommer att bedömas under en testningsfas. Vad resultatet blir återstår att se.

### *Kumulativa bedömningsgrupper*

Den tidigare specifika vägledningen om gruppering av bekämpningsmedel för hälsoriskbedömning resulterade i att två kumulativa bedömningsgrupper (CAGs) definierades (se avsnitt 4.5.2). Dessa består av (i) 68 bekämpningsmedel som påverkar nervsystemet, och (ii) 103 bekämpningsmedel som påverkar sköldkörteln eller dess hormonsystem. Med tanke på att det för närvarande finns cirka 500 bekämpningsmedel godkända för användning i växtskyddsmedelsprodukter inom EU, så ingår en betydande andel i dessa två kumulativa bedömningsgrupper.

Följande tre aspekter gällande de kumulativa bedömningsgrupperna är viktiga att ha i åtanke:

- Grupperingsmetodiken kräver tillgång till toxicitetsdata från djurstudier, såsom kroniska studier på råttor. Därför är den inte överförbar till andra grupper av kemikalier för vilka sådana tester vanligtvis inte utförs.
- Grupperingen är inte uttömmande. Det finns många bekämpningsmedel som stör både nervsystemet och sköldkörtelsystemet. Med fler endpoints att ta hänsyn till kommer en sådan gruppering att utvecklas till ett komplext system av toxikologiska ämnesprofiler.

- På grund av otillräckliga kunskaper om verknings sätt i människor för många bekämpningsmedel, har grupperingen baserats på fenomenologiska effekter på fysiologiska målsystem. Med tanke på att bekämpningsmedel är en av de bäst undersökta kemikaliegrupperna blir det tydligt att idén om en fullständig MoA-baserad gruppering av kemikalier för närvarande bara är en framtidsvision.

I EFSA:s vägledning från 2013 framgick att kumulativa bedömningsgrupper var under utveckling för andra endpoints, såsom effekter på levern, binjurarna, ögat och utvecklings- och reproduktionssystemen. Ingen av dessa har dock levererats hittills.

#### **5.4.3 Gruppering för att främja substitution inom REACH och biocid- och växtskyddsmedelsförordningarna**

Både farobaserade och riskbaserade metoder för substitution används i europeisk kemikaliepolicy. Dessa uppmuntrar antingen direkt till ersättning av farliga kemikalier, genom att uttryckligen kräva substitution och/eller en bedömning av tillgängliga alternativ, eller indirekt, genom att begränsa vissa användningar eller ställa krav på kostsamma riskhanteringsåtgärder vilket skapar incitament att substituera.

Substitutionsprincipen är ett nytt inslag i EU-lagstiftningen, som inte återfinns bland principerna för miljö- och kemikalielagstiftningen i fördragen om Europeiska unionens funktionssätt. Uttryckliga krav på substitution har hittills endast införts i fyra EU-lagstiftningar: REACH-förordningen (EG) nr 1907/2006, växtskyddsmedelsförordningen (EG) nr 1107/2009, biocidförordningen (EU) nr 528/2012, och rådets direktiv 98/24/EG om yrkesexponering för kemiska agens.

Substitutionsprincipen har implementerats på olika sätt i dessa lagstiftningar. Det här avsnittet fokuserar på REACH och biocid- och växtskyddsmedelsförordningarna eftersom de, i motsats till direktivet om kemiska agens på arbetsplatsen, innehåller särskilda kriterier för identifiering av kandidatämnen för substitution. Kravet på substitution i direktivet om kemiska agens har en generell riskorienterad lydelse:



[...] skall i första hand utbytesprincipen tillämpas, varvid arbetsgivaren skall undvika att använda ett farligt kemiskt ägens genom att ersätta det med ett kemiskt ägens eller en metod som, med hänsyn till omständigheterna, inte medför risk eller innebär mindre risk för arbetstagarnas hälsa och säkerhet. (Artikel 6.2).

I REACH är substitutionskravet kopplat till identifiering och utfasning av SVHC-ämnen. Enligt tillståndskapitlet i REACH ska SVHC-ämnen successivt ersättas med lämpliga alternativa ämnen eller tekniker när det är ekonomiskt och tekniskt genomförbart (Artikel 55). SVHC-ämnen anges i artikel 57 som ämnen med allvarliga hälsofarliga (CMR) eller miljöfarliga (PBT, vPvB) egenskaper. Enskilda ämnen med andra på motsvarande sätt allvarliga egenskaper – såsom hormonstörande ämnen – kan också identifieras som SVHC-ämnen. De ämnen som identifieras som SVHC-ämnen ska genomgå tillståndsprövning för fortsatt användning. Kriterierna för tillståndsprövning är komplicerade (Artikel 60), men kräver substitution i vissa fall där det finns alternativ.

I en undersökning tillfrågades medlemsländernas behöriga myndigheter, branschintressenter och externa konsulter om substitution, dess drivkrafter, hinder och utmaningar. Rättsligt bindande krav ansågs vara den främsta drivkraften för substitution hos branschintressenterna. 95 procent av de svarande pekade särskilt ut kraven i REACH som viktiga eller mycket viktiga. Placeringen av ett ämne på kandidatförteckningen uppgavs specifikt vara den mekanism som initierade företag att söka efter säkrare alternativ (EC 2017a; Danish EPA 2019).

Baserat på de årliga användningsvolymerna i SPIN-databasen, visade Sackmann et al. (2018) att användningen av identifierade SVHC-ämnen minskade i jämförelse med ämnen som var oreglerade under samma tidsperiod. Samma författare visade också att användningen av ftalater på tillståndslistan har minskat över tid i alla skandinaviska länder, och att de från 2012 och framåt till största delen tycks ha ersatts av oreglerade ftalat-fria mjukgöringsmedel. Användningen av de ftalater som skulle tillståndsprövas började dock minska redan innan REACH trädde i kraft, vilket enligt författarna tyder på att blotta vetskapen om att dessa ämnen skulle kunna bli föremål för reglering kan ha föranlett substitution (Sackmann et al. 2018).

I en annan studie, utförd på uppdrag av EU-kommissionen, rapporterades över 80 procent av industrins intressenter att de har ersatt

farliga kemikalier under de senaste 10 åren, som en följd av identifieringen av SVHC-ämnen enligt REACH (Jacobs and Tickner 2016, EC 2017a). Över 35 procent av respondenterna svarade dock att det alternativ man övergick till senare konstaterades vara ett ämne med potentiellt farliga egenskaper och att även det ämnet sedermera blev föremål för regulatoriska och icke-regulatoriska påtryckningar (till exempel förts upp på kandidatlistan, gått in i tillståndsförfarandet eller svartlistats av frivilligorganisationer). Denna siffra var dock inte begränsad till substitution av SVHC-ämnen, utan gällde även substitution av farliga ämnen i ett vidare avseende (EC 2017a).

Vissa av grupp-posterna på kandidatförteckningen är desamma som i bilaga VI till CLP, vilket visar att gruppering av ämnen i en process kan användas även i en annan process, som ett sätt att effektivare hantera hälso- och miljörisker. Vissa grupp-poster på kandidatförteckningen har också förts in i bilaga XIV och kan komma att tillståndsprövas. Bland dessa finns exempel på grupperingar baserade på strukturell likhet och användning av read-across av data för identifiering av farliga egenskaper.

Inom biocid- och växtskyddsmedelsförordningarna identifieras kandidater för substitution i syfte att ersätta de farligaste aktiva substanserna och produkterna som innehåller dessa aktiva substanser med antingen ämnen som inte kräver lika omfattande riskreduceringsåtgärder eller med icke-kemiska metoder. Kriterierna för att identifiera sådana kandidatämnen överlappar delvis kriterierna för identifiering av SVHC-ämnen enligt REACH, men är bredare och innehåller mer allmänt formulerade exempel som även beaktar exponering<sup>3</sup>. Inom REACH beaktas exponering i det efterföljande steget när SVHC-ämnen ska föras upp på tillståndsförteckningen (Artikel 58). Medlemsländerna kan avstå från att godkänna ett växtskyddsmedel eller en biocidprodukt som innehåller ett kandidatämne för substitution om säkrare alternativ finns tillgängliga och om vissa andra villkor är uppfyllda (Växtskyddsmedelsförordningen Artikel 50; Biocidförordningen, Artikel 10).

Biocid- och växtskyddsmedelsförordningarna trädde i kraft 2012 respektive 2009, så processen att identifiera kandidatämnen för sub-

---

<sup>3</sup> Till exempel: –”De kritiska effekterna (t.ex. utvecklingsstörande neurotoxiska eller immunotoxiska effekter) är av sådant slag att de i kombination med användnings- och exponeringsmönstren leder till riskfyllda situationer, t.ex. hög potentiell risk för grundvatten, trots mycket restriktiva riskhanteringsåtgärder, (t.ex. fullgod personlig skyddsutrustning eller mycket stora buffertzoner).” (Bilaga II, Avsnitt 4).

stitution har pågått under en begränsad tidsperiod. Det är därför för tidigt att dra några definitiva slutsatser om hur substitutionsprocessen i detta sammanhang har fungerat och vad den har haft för effekter. Hittills har dock få substitutioner ägt rum eftersom de tillgängliga alternativen inte anses vara tillräckligt effektiva för att ersätta de ämnen som för närvarande används (kommunikation med KemI).

## 5.5 Slutsatser

Genomgången av det vetenskapliga kunskapsläget och den regulatoriska implementeringen av gruppvis hantering av kemikalier identifierar ett antal brister i det nuvarande regleringssystemet som hämmar att kemikalier systematiskt bedöms och hanteras i grupper. Bristerna inkluderar:

- Det saknas tydliga och konsekventa krav på att problematiska kemikalier kontinuerligt identifieras och ersätts i de flesta EU-lagstiftningar.
- Det saknas uttryckliga krav på att alltid överväga att bedöma och hantera kemikalier gruppvis i EU:s kemikalielagstiftningar.
- Kemikalier som identifierats som kandidatämnen för substitution baserat på gruppvis bedömning och read-across offentliggörs och sprids inte till alla relevanta nedströmsanvändare.

En förbättrad hantering av kemikalier i grupper skulle stödja en effektivare tillämpning av substitutionsprincipen och minimera risken för falsk substitution. Detta skulle kunna uppnås stegvis genom en kombination av normativa och operativa åtgärder på EU-nivå och nationellt.



## 6 Våra rekommendationer

I detta kapitel presenteras elva rekommendationer som syftar till att

(i) förbättra regulatorisk riskbedömning och hantering av oavsiktligt uppkomna blandningar av kemikalier

(ii) öka och utveckla användningen av gruppvis bedömning och hantering av ämnen för att stödja användningen av substitutionsprincipen och göra kemikaliekontrollen mer effektiv.

Rekommendationerna baseras på vår analys av den befintliga lagstiftningen och det vetenskapliga kunskapsläget som redovisas i kapitlen 3 till 5. De första sex rekommendationerna utgör tillsammans en heltäckande strategi för bättre hantering av risker med kemiska blandningar. Strategin består av följande delar:

(6.1) krav på riskbedömning av blandningar i all kemikalielagstiftning

(6.2) paraplyregler som möjliggör hantering av blandningar av kemikalier som regleras av olika lagstiftningar

(6.3) ett nytt regelverk för att skydda människors hälsa mot komplexa blandningar av kemikalier och andra miljöfaktorer

(6.4) en databas för information om användning och utsläpp av kemikalier för att underlätta prediktiva bedömningar av aggregerade och kumulativa exponeringar

(6.5) ett långsiktigt forskningsprogram som kan generera kunskap om faktiska exponeringsmönster

(6.6) en standardiserad fördelningsfaktor för att kunna hantera riskerna med blandningar inom systemet för bedömning av enskilda ämnen, när tillgången på data om faktisk samexponering saknas eller är ofullständig.

De tre följande rekommendationerna handlar om olika delar i en strategi för att stärka användningen av substitutionsprincipen och undvikande av så kallad ”falsk substitution” med hjälp av gruppvisa bedömningar. Strategin består av följande delar:

(6.7) reviderade eller stärkta rättsliga krav på substitution i alla relevanta delar av EU:s kemikalielagstiftning

(6.6) stärkta krav på gruppvis hantering av kemikalier inom REACH

(6.9) ett nytt system för flaggning av misstänkta SVHC-ämnen enligt REACH och CLP baserat på strukturella likheter med kända SVHC-ämnen.

Rekommendation 6.10 handlar specifikt om EU:s ramdirektiv för vatten som snart kommer att ses över. Översynen ger möjlighet att stärka reglerna både vad gäller riskbedömning av blandningar och gruppvisa bedömningar av föroreningar i vatten.

I den sista rekommendationen 6.11 föreslås att en ny svensk arbetsgrupp för riskbedömning av blandningar inrättas. Arbetsgruppen ges i uppdrag att utföra en del av de uppgifter som beskrivs i de första tio rekommendationerna.

Våra förslag är olika till sin natur, alltifrån mycket konkreta avgränsade åtgärder, såsom inrättandet av en arbetsgrupp. Via mer krävande målsättningar, såsom att inrätta nya forskningsprogram eller ändra befintlig lagstiftning. Till visionära och långsiktiga mål, såsom att skapa ett nytt regelverk för bättre skydd av människors hälsa från kumulativa exponeringar av kemikalier och andra miljöfaktorer.

Eftersom förslagen är så olika, varierar också möjligheten att bedöma ekonomiska, och andra konsekvenserna som de kan ha, vilket diskuteras i kapitel 8.

Presentationerna av de elva rekommendationerna nedan följer en gemensam struktur. De inleds med en ruta som kortfattat sammanfattar målen, de förväntade resultaten, och de konkreta åtgärder som vi rekommenderar att den svenska regeringen vidtar. Därefter är texten uppdelad i två huvudavsnitt, först en bakgrund med en problembeskrivning och därefter våra förslag till åtgärder. Problembeskrivningarna baseras på de viktigaste resultaten från analyserna i kapitlen 3 till 5.

Eftersom EU:s kemikalielagstiftning har en komplicerad struktur där befogenheter<sup>1</sup> delas mellan kommissionen och medlemsstaterna, rekommenderar vi att man hanterar de flesta av de identifierade problemen med åtgärder både på EU-nivå och nationellt i Sverige.

Tanken är att åtgärder på nationell nivå kommer att ge erfarenheter, utgöra goda exempel och visa på möjligheter, vilket bör bidra

---

<sup>1</sup> Art 4 TFEU (EU 2012).

till att ge Sverige en stark ställning för att vara pådrivande i motsvarande utveckling på EU-nivå. De förslag som gäller åtgärder inom EU kräver vanligtvis samarbete med andra medlemsstater, frivilligorganisationer och ekonomiska aktörer som är villiga att driva politiska åtgärder för att förbättra kemikaliesäkerheten i Europa. Sverige är väl lämpat för att ta en ledande roll i en sådan process.

## 6.1 Inför krav på riskbedömning av blandningar i all kemikalielagstiftning

**Vi rekommenderar införandet av tydliga och likvärdiga krav på att beakta blandningar av kemikalier i alla relevanta lagstiftningar på EU-nivå och nationellt<sup>2</sup>.**

Regelverket för kemikalier inom EU är uppdelat i flera lagstiftningar, som ser olika ut. De har dock en sak gemensamt: de fokuserar på enskilda ämnen.

De allra flesta EU-lagar som rör kemikalier saknar krav på att bedöma och hantera riskerna med blandningar av fler olika kemikalier. Den bristen gäller i synnerhet för oavsiktligt uppkomna blandningar, det vill säga de blandningar som bildas genom utsläpp av flera kemikalier från olika produkter och processer.

Att kunna hantera riskerna med exponering för blandningar, är en av vår tids stora utmaningar inom kemikalieområdet. Utan effektiva rättsliga verktyg för att kunna hantera denna risk blir det omöjligt att nå målet med en hög skyddsnivå för människors hälsa och miljön. Processerna är dock resurskrävande och lär inte komma till stånd utan att kraftfulla rättsliga krav införs.

Vi föreslår därför att den svenska regeringen

- ger alla relevanta svenska myndigheter i uppdrag att systematiskt analysera möjligheten att införa krav på att beakta blandningar i nationell kemikalielagstiftning, där sådana krav inte redan finns,
- tillsammans med nationella myndigheter driver frågan om att införa motsvarande krav i EU:s kemikalielagstiftning närhelst ett relevant regelverk ses över.

<sup>2</sup> En lista med alla relevanta lagstiftningar finns i kap 9.2

### 6.1.1 Bakgrund

Människor och miljö exponeras ständigt för en komplex blandning av kemikalier. Samtidigt fokuserar lagstiftningen, som används för att hantera riskerna med alla dessa kemikalier, fortfarande på risker som kan kopplas till enskilda ämnen var för sig.

Det saknas således regler som hanterar riskerna med den samlade exponeringen, för många kemikalier från olika utsläppskällor. Detta är en stor och välkänd brist i EU:s kemikalielagstiftning som påpekades av EU-kommissionen redan 2012 (EC 2012). Kommissionen föreslog dock inga konkreta åtgärder för att stärka och harmonisera lagkraven, utan forskning för att generera mer kunskap.

#### *Bindande och explicita krav*

Att bedöma och hantera de risker som uppkommer av den samlade kemiska exponeringen är en omfattande och resurskrävande, men också helt nödvändig, uppgift. Tidigare erfarenheter visar att sådana ansträngningar endast kommer till stånd om det ställs explicita och bindande krav. Till exempel började den europeiska livsmedelsmyndigheten (EFSA) arbeta med frågan först när ett sådant krav infördes i reglerna för resthalter av bekämpningsmedel i mat år 2005.<sup>3</sup>

I EU-reglerna för växtskyddsmedel (från 2009) står det till exempel att dessa inte får ha

[...] skadliga hälsoeffekter på människor, [...] varvid även kumulativa och synergistiska effekter ska beaktas om de vetenskapliga metoder som myndigheten godtagit för bedömning av sådana effekter finns tillgängliga [...].<sup>4</sup>

Denna lagtext har dock flera svagheter:

(i) Nyckelorden ”kända kumulativa och synergistiska effekter” definieras inte, vilket ger utrymme för skilda tolkningar.

(ii) Den preciserar inte när i tiden de ”vetenskapliga metoder som myndigheten godtagit” senast ska finnas tillgängliga. EFSA har arbetat med frågan i ett decennium nu.

(iii) Kraven omfattar endast hälsorisker och inte risker i miljön.

---

<sup>3</sup> Regulation (EC) No 396/2005.

<sup>4</sup> Article 4(3.b) of Regulation (EC) No 1107/2009.



Under processen med att ta fram de nya reglerna diskuterade Europaparlamentet skarpare skrivningar, men dessa infördes inte (EP 2008).

Alla framtida försök att förbättra lagkraven för blandningar bör beakta dessa och liknande brister, och i största möjliga mån undvika oklarheter och alltför vaga formuleringar. Tydliga och avgränsade definitioner av både risker och effekter, samt tidsatta mål, kommer att underlätta arbetet med att förbättra framtidens kemikalielagstiftning.

### *Pågående initiativ*

Vikten av att hantera risker med blandningar har bland annat aktualiserats av forskningen kring hormonstörande kemikalier. I den europeiska strategin för hormonstörande ämnen (EC 2018a), påpekar EU-parlamentet att strategin borde ta

hänsyn till kombinationseffekter och exponering för blandningar i alla relevanta EU-lagstiftningar.

(EP 2019, vår översättning)

Vi håller med om detta. Men för att säkerställa en hög skyddsnivå för både miljön och människors hälsa krävs att blandningar riskbedöms för alla typer av skadliga effekter, inte bara deras påverkan på hormonsystemet.

## **6.1.2 Rekommendationer**

### *Förbättra lagstiftningen på EU-nivå*

Målet med att formulera explicita krav på riskbedömningar som även tar hänsyn till blandningar – och införa dem i alla relevanta lagstiftningar inom EU – måste vara att skyddsnivån ska vara lika hög för blandningar som för enskilda ämnen. Detta är en strategisk fråga, vars genomförande kräver att Sverige arbetar tillsammans med andra medlemsländer, frivilligorganisationer, och företag som vill vara pådrivande i utvecklingen av en bättre kemikaliekontroll i Europa. Den svenska regeringen bör ta en ledande roll i en sådan process.

För att genomföra denna grundläggande och viktiga förbättring av Europas regelverk för kemikalier krävs en övergripande generell

bestämmelse som är konsekvent och begriplig, och som kan införas i olika regelverk. Ett första, tentativt förslag på en sådan generellt formulerad bestämmelse skulle kunna vara:

Alla miljö- och hälsoriskbedömningar som genomförs med stöd av denna lagstiftning ska ta hänsyn till blandningseffekter orsakade av den totala exponeringen för kemikalier, oavsett om exponeringen kommer från en eller flera olika källor.

Detta normativa krav måste kombineras med tydlig information om vem som är ansvarig för att utveckla vägledningsdokument för implementeringen av den nya regeln, samt en fastställd tidplan för genomförandet. Vägledningsdokumenten kommer att behöva anpassas för olika typer av kemikalier, men bör följa gemensamma principer.

Detta är en process som måste ske stegvis. Det kan vara lämpligt att börja med att prioritera EU-förordningar<sup>5</sup> eftersom de reglerar användningen av farliga kemikalier (till exempel veterinärmedicin, biocider, växtskyddsmedel) samt användningen av särskilt farliga ämnen<sup>6</sup>. EU-direktiven, som inkorporeras i nationell lagstiftning, kan tas i nästa steg.

Möjligheten att ändra en lagtext kan uppkomma när den av någon anledning öppnas för revidering. Processen för att ta fram en Europeisk strategi för att hantera riskerna med hormonstörande kemikalier, kan utgöra en sådan öppning. Den planerade översynen av ramdirektivet för vatten är en annan möjlighet (se rekommendation 6.10)

### *Förbättra den nationella lagstiftningen*

All relevant nationell lagstiftning bör gås igenom systematiskt med syftet att identifiera behov och möjligheter att införa krav på att riskbedöma blandningar. Regeringen bör ge de relevanta nationella myndigheterna en sådan uppgift inom deras respektive ansvarsområden. Omfattningen bör vara:

(i) rättsområden som endast regleras på nationell nivå såsom regler för terrestra miljöer och inomhusluft.

(ii) områden som bestäms av minimiregler i EU-direktiv men för vilka medlemsländerna har rätt att själva införa strängare krav, som

---

<sup>5</sup> Se kapitel 3 för skillnaden mellan EU-förordningar och EU-direktiv och för ytterligare information om de lagstiftningar som nämns ovan.

<sup>6</sup> *Substances of very high concern* (SVHC) enligt definitionen i art. 57 i REACH-förordningen.

till exempel regler för yrkesexponering, utsläpp från industrier och förorening av vatten.

Genomgången och analysen av våra nationella regler kommer att stärka Sveriges position för att driva på motsvarande processer på EU-nivå.

### *Behovet av övergripande regler*

Processen med att förändra och förbättra Europas regelverk för kemikalier måste enligt vår bedömning ske stegvis, där de olika lagstiftningarna ändras var för sig men utifrån samma gemensamma mål: att göra det möjligt att hantera även blandningar av kemikalier.

Dock finns det ett övergripande juridiskt hinder för att uppnå detta mål. Enligt dagens regelverk skulle blandningar bara kunna hanteras om alla de kemikalier som ingår i blandningen regleras av samma lagstiftning. Om kemikalierna regleras av olika lagstiftningar blir det omöjligt att hantera blandningen utifrån kraven som redovisas ovan. Därför är regler för blandningar i enskilda regelverk bara ett första steg. Sådana regler måste kompletteras med paraplyregler som ställer krav på att även hantera blandningar som består av kemikalier från olika användningsområden och som därmed regleras av olika lagstiftningar och olika myndigheter. Denna fråga diskuteras vidare i rekommendation 6.2.

## 6.2 Inför ett övergripande europeiskt regelverk för kemiska miljö- och hälsorisker, som tar hänsyn till blandningar av kemikalier som regleras av olika lagstiftningar

Vi rekommenderar att det utvecklas och implementeras en ny övergripande europeisk lagstiftning för kemiska miljö- och hälsorisker med fokus på riskbedömning och hantering av blandningar. Lagstiftningen bör innehålla en tydlig vision och specifika mål och delmål.

Övergripande regler som kan hantera blandningar av ämnen som regleras av olika lagstiftningar, saknas i dagsläget, men behövs för att säkerställa en hög skyddsnivå för människors hälsa och miljön. Sådana nya regler bör utgå från målet om ”en giftfri miljö”, såsom det för närvarande tillämpas i Sverige. Ett sådant regelverk kan införas stegvis.

Vi rekommenderar därför den svenska regeringen att:

- vidta konkreta åtgärder för att säkerställa att en strategi för giftfri miljö snarast genomförs på EU-nivå,
- arbeta för att utvidga kraven på att hantera riskerna med blandningar av kemikalier i EU:s miljöhandlingsprogram, med målet att ta hänsyn till alla grupper av farliga kemikalier samt för att stärka skyddet för miljö, biologisk mångfald och människors hälsa,
- införa ett system för övervakning och uppföljning av genomförda åtgärder,
- driva på och bidra till utvecklingen en ny europeisk lagstiftning för kemiska miljö- och hälsorisker som kopplar samman nuvarande lagstiftningar på området och samordnar (a) definitioner och principer, (b) överenskomna mål och delmål, och (c) strategier för riskhantering av komplexa kemiska blandningar.

### 6.2.1 Bakgrund

Redan 2012 konstaterade EU-kommissionen att ”det saknas en mekanism för en systematisk, övergripande och integrerad bedömning av blandningseffekter som beaktar olika exponeringsvägar och olika produkttyper” (EC 2012, vår översättning). Men inga konkreta förslag på hur man skulle tackla problemet framfördes. Det är därför föga förvånande att European Environment Agency (EEA) nyligen påpekade att

oron kvarstår, vad gäller [...] kronisk exponering av befolkningen för blandningar av kemikalier

(EEA 2018a, vår översättning)

För att hantera dessa problem krävs att kemikaliekontrollen vidgar fokus från att hantera enskilda kemikalier och enstaka utsläppskällor och exponeringsvägar till att omfatta ett bredare perspektiv som möjliggör bedömningar av effekterna från många kemikalier, som kommer via olika källor och exponeringsvägar.

Enligt nuvarande lagstiftning inom EU regleras kemikalier olika beroende på deras kommersiella användning – och de olika regelverken har få eller inga kopplingar sinsemellan. Den rättsliga strukturen tar alltså inte hänsyn till hur den faktiska exponeringen av människor och miljön ser ut. Europeiska livsmedelsmyndigheten, EFSA, hanterar till exempel bara bekämpningsmedel, livsmedelstillsetser och material i livsmedelsförpackningar. Europeiska kemikalie-myndigheten, ECHA, hanterar industrikemikalier och biocider. Och europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, hanterar läkemedel och veterinärmedicinska produkter. Var och en av dessa europeiska myndigheter samverkar dessutom med motsvarande ansvariga myndigheter i alla medlemsländerna, var och en på sitt eget specifika sätt.

Denna uppdelning av regelverket och dess implementering – samt komplexiteten i systemet för kemikaliekontroll – leder till okoordinerade och ibland inkonsekventa processer och bedömningar. Till exempel finns det bestämmelser om att blandningar av bekämpningsmedelsrester i livsmedel ska beaktas i den Europeiska Bekämpningsmedelförordningen (1107/2009) och den tillhörande förordningen (396/2005) om maximala resthalter av bekämpningsmedel i livsmedel. Men i bestämmelsen för veterinärmedicinska läkemedel saknas ett motsvarande krav, trots att även dessa ämnen kan förekomma i vår mat. Denna skillnad saknar vetenskaplig grund. Det

finns inga goda skäl till varför en blandning av ”djurskyddskemikalier” skulle behöva riskbedömas annorlunda jämfört med en blandning av ”växtskyddskemikalier”. Dessutom saknas även krav på riskbedömning av alla de sammanlagda resthalterna från bekämpningsmedel, veterinärmedicinska läkemedel, biocider, livsmedelstillsatser och andra, ej avsiktligt tillsatta ämnen, i vår föda.

Sverige har sedan länge en särskild strategi för ”en giftfri miljö”. Syftet med denna är att säkerställa att ”den totala exponeringen för kemiska ämnen via alla exponeringskällor inte är skadlig för människor eller biologisk mångfald” (Naturvårdsverket 2019). En motsvarande strategi saknas på EU-nivå. En nationell strategi är bra, men tyvärr otillräcklig eftersom kemikalier och konsumentvaror handlas och transporteras globalt, och miljöföroreningar färdas enkelt över nationsgränser.

Det är därför mycket lovvärt att tanken på en strategi för en giftfri miljö tas upp i det sjunde europeiska miljöhandlingsprogrammet (EP 2013). Tyvärr har dock intentionerna i programmet ännu inte realiserats, och målet att etablera ”lämpliga regleringsmetoder för att hantera kombinationer av kemikalier” har ännu inte uppnåtts. I själva verket har EU-parlamentet nyligen konstaterat att det råder en

beklaglig brist [...] på framsteg när det gäller att utveckla en unionsstrategi för en giftfri miljö.

(EP 2018, vår översättning)

Skrivningarna om kemikalieblandningar i EU:s sjunde miljöhandlingsprogram fokuserar nästan uteslutande på hormonstörande ämnen och deras påverkan på människors hälsa. Andra grupper av farliga kemikalier, såsom neurotoxiska eller allergiframkallande ämnen, uppmärksammas inte i samma grad, vilket är en brist. Ytterligare ett problem är att trots den ökande mängd studier som pekar på att den biologiska mångfalden minskar i hela EU och globalt (Diaz et al. 2019) och att kemiska föroreningar är en viktig underliggande orsak (Malaj et al. 2014, Bernhardt et al. 2017) diskuteras inte behovet att skydda den biologiska mångfalden i samband med strategin för en giftfri miljö.

## 6.2.2 Rekommendationer

Vi rekommenderar att regeringen arbetar för att utveckla ett nytt övergripande regelverk för riskbedömning och riskhantering av kemikalier som spänner över de olika befintliga lagstiftningarna.

Sådana regler bör samla och koordinera gemensamma definitioner, processer, regler och skyddsmål. Dessa kan, vid behov, anpassas till olika policyområden och av enskilda medlemsstater utifrån nationella förutsättningar.

De nya reglerna ska säkerställa en samordning av metoder som nu är spridda i olika lagstiftningar, se till att bedömningar av en och samma kemikalie, som omfattas av olika regler, blir konsekventa, och generellt fungera koordinerande och säkerställa en konsekvent hantering av riskerna med kumulativ kemikalieexponering. De nya reglerna bör bygga på en långsiktig vision, innehålla tydliga mål och delmål, samt en bestämd tidplan för implementering.

Vi ser att detta införs stegvis, med början i miljöhandlingsprogrammet och i en EU-strategi för en giftfri miljö, och att det i ett senare skede utformas som ett direktiv eller en förordning.

Det nya regelverket bör innehålla rekommendationer för såväl prospektiva (substansorienterade) som retrospektiva (ekosystem/recipientorienterade) riskbedömningsmetoder som tar hänsyn till exponering för blandningar. Det bör också innefatta både människors hälsa och skydd av miljön och biologisk mångfald, i enlighet med artikel 3 i fördraget om Europeiska unionen.

Det övergripande målet bör vara att alla människor kan njuta av en miljö utan föroreningar och att den biologisk mångfalden bevaras.

Det sjunde miljöhandlingsprogrammet innehåller många viktiga delar, men genomförandet är fortfarande bristfälligt. För att skydda människors hälsa och miljön mot farliga kemikalier rekommenderar vi därför att vidta riktade åtgärder för att skyndsamt ta fram en skarp europeisk strategi för en giftfri miljö. EU:s sjunde miljöhandlingsprogram gäller fram till och med år 2020. Arbetet med det åttonde handlingsprogrammet förväntas påbörjas inom kort. Lämpliga politiska åtgärder bör tas för att se till att

- (i) strategin om en giftfri miljö utvecklas
- (ii) ett åttonde miljöhandlingsprogram finns på plats i slutet av 2020, när det sjunde löper ut

(iii) implementeringen av strategin om en giftfri miljö fortsatt ingår som en central del i detta program.

Vi rekommenderar också att ansvariga myndigheter utvecklar en tydlig strategi för att interagera med olika intressenter, samt att utveckla och implementera mekanismer för kontinuerlig uppföljning av beslutade åtgärder.

Vidare bör skrivningarna om hur kemikalieblandningar ska hanteras utvidgas till att omfatta alla grupper av farliga kemikalier, samt att skyddet av biologisk mångfald identifieras som ett specifikt skyddsmål på samma sätt, och lika angeläget, som det direkta skyddet för människors hälsa.

### *Behovet av långsiktighet*

På grund av sin övergripande karaktär kan miljöhandlingsprogrammet utgöra ett viktigt första steg mot en mer sammantagen process för risk- och farobedömning av kemiska blandningar. Miljöhandlingsprogrammen är dock relativt kortlivade (cirka 10 år) och deras innehåll omförhandlas inför varje nytt program. Därför räcker de inte för att säkerställa den långsiktigheten som krävs.

För att ta ett helhetsgrepp om den kumulativa exponeringen krävs översyn också av andra delar i processen för riskbedömning och riskhantering, såsom gruppering av ämnen, jämförande bedömningar, substitutionsprincipen och utmaningarna med farliga kemikalier i en cirkulär ekonomi.



### 6.3 Inför ett ramdirektiv för hälsa med målet att skydda människor från både kemiska och icke-kemiska miljöfaktorer

Vi rekommenderar att regeringen arbetar för utvecklandet och implementering av ett ramdirektiv för hälsa. Reglerna ska ha som mål att skydda människor från skadliga effekter av både kemiska och icke-kemiska miljöfaktorer, och bidra till att nå målet om en ”god folkhälsa”.

De nya reglerna ska sätta människors hälsa i centrum, genom att utgå från människan som ”recipient” – på samma sätt som reglerna i ramdirektivet för vatten och det marina direktivet syftar till att uppnå god kemisk och ekologisk status i vattendrag och hav.

Den svenska regeringen bör som led i detta:

- Utvärdera vilka delar av vattendirektivet och det marina direktivet som kan anpassas och överföras till nya regler om människors hälsa. Exempel på sådana delar är: helhetsperspektivet på exponering och risker, identifiering av (blandningar av) prioriterade föroreningar för riskminskande åtgärder, fastställande av rättsligt bindande gränsvärden, och implementering av systematiska och långsiktiga övervakningsprogram,
- analysera hur de olika svenska och internationella miljö- och hälsomålen ska beaktas i en sådan lagstiftning,
- utvärdera potentiella målkonflikter och synergier (samhälleliga, miljömässiga, och folkhälsoinriktade), och utveckla strategier för att minimera konflikter och främja synergier,
- utreda hur ett nationellt direktiv för människors hälsa bäst kan kopplas till liknande, och kompletterande, arbete på europeisk och internationell nivå,
- utreda om de nya reglerna ska vara ett direktiv eller en förordning.

### 6.3.1 Bakgrund

Det saknas en övergripande lagstiftning vars syfte är att skydda människors hälsa från den kombinerade effekten av kemikalieexponering och faktorer i den fysiska miljön, och som omfattar arbetsmiljö, den yttre miljön och inomhusmiljön.

Det finns dock två EU-lagstiftningar, som kan fungera som riktmärken hur ett sådant direktiv skulle kunna utformas: ramdirektivet för vatten (WFD) och det marina ramdirektivet (MSFD). Båda dessa direktiv syftar till att upprätthålla en god kemisk och ekologisk status, och därigenom skydda yt- och grundvatten. De tar ett ekosystemperspektiv och omfattar den sammanlagda effekten av antropogena stressorer, både kemiska och andra, såsom förändringar i hydromorfologi, syrebrist, försurning, etc.

Det som ännu saknas för folkhälsan finns alltså redan för våra vatten.

Vattendirektivet innehåller till exempel en systematisk strategi för att identifiera (grupper av) prioriterade farliga kemikalier, regler för övervakning av dessa i miljön, samt möjligheten att begränsa deras användning. Till detta finns en s.k. bevakningslista ("watchlist") som syftar till att generera ytterligare kunskap om potentiellt problematiska ämnen. Kemikalier som regleras i vattendirektivet har även rättsligt bindande gränsvärden, så kallade EQS-värden (*Environmental Quality Standards*), se även avsnitt 6.10.

För EU:s medborgare saknas fortfarande bestämmelser som syftar till att på ett liknande systematiskt sätt identifiera prioriterade (grupper av) kemikalier och andra miljöfaktorer som är mest relevanta för folkhälsan. Det saknas även gränsvärden för vad som anses vara acceptabla koncentrationer av kemikalier i människors kroppar. Kemikalier som har identifierats som prioriterade i vattenmiljön på EU-nivå övervakas genom provtagning och mätningar i europeiska vattendrag, men motsvarande regler för människors exponering saknas. Det betyder att vi i dagsläget vet mer om kemiska föroreningar av ekosystemen i sjöar och vattendrag än vi vet om människors totala exponering för kemikalier.

Vattendirektivet och det marina direktivet sätter recipienten (vattenlevande ekosystem) i centrum för riskbedömningen och beslut om riskminskande åtgärder. På motsvarande sätt skulle reglerna i ett nytt "ramdirektiv för hälsa" sätta människan i centrum och där-

igenom bidra till att stärka skyddet av folkhälsan. Dels genom att förbättra bedömningen av kombinationseffekter orsakade av alla relevanta kemiska och icke-kemiska stressfaktorer. Dels genom att möjliggöra riskhantering baserat på interaktioner mellan kemisk exponering och andra faktorer som kan öka känsligheten hos exponerade grupper.

Vetenskapliga data indikerar till exempel en koppling mellan exponering för perfluorerade kemikalier (såsom perfluoroktansulfonat, PFOS) med en minskad effektivitet av stelkramp- och difterivaccin (Grandjean et al. 2012). Sådana resultat understryker behovet av ett anlägga ett bredare perspektiv i processerna för hälsoriskbedömningar.

### 6.3.2 Rekommendationer

Vi rekommenderar att regeringen verkar för att införa nya EU-regler som sätter folkhälsan i centrum. En sådan policy bör syfta till att skydda människors hälsa från den totala påverkan av kemisk exponering och fysiska stressfaktorer, i likhet med den ekosystemorienterade strukturen i vattendirektivet och det marina direktivet.

Ett övergripande hälsodirektiv skulle bidra till att förbättra samordningen av nationella regler för folkhälsan och även främja övergripande strategier för preventiva åtgärder. Det skulle också ge möjlighet att ytterligare klargöra och utvärdera kopplingen mellan politiska målsättningar för människors hälsa och miljömålen, vilket skulle vara i linje med konceptet ”en hälsa” (Zinsstag et al. 2011) och WHO:s tanke om en integrerad bedömning (Péry et al. 2013).

På nationellt plan skulle dessa nya regler för folkhälsan vara en naturlig utvidgning av strategin för en giftfri miljö, som endast innefattar exponering för kemikalier. Andra svenska miljömål som skulle omfattas av en ny hälsopolicy är: ”reducerad klimatpåverkan”, ”ren luft”, ”skyddande ozonskikt”, ”säker strålningsmiljö”, ”grundvatten av god kvalitet”, ”god bebyggd miljö” och ”ett rikt odlingslandskap”.

Människors kemikalieexponering omfattar också frivillig exponering för farliga ämnen, såsom alkohol, tobaksrök och vissa mediciner. Sådana frivilliga och avsiktliga exponeringar bör dock ligga utanför tillämpningsområdet för de föreslagna reglerna, som i stället bör inriktas på ofrivillig exponering för kemikalier vars omfattning och konsekvenser för hälsan i de flesta fall är omöjliga för den enskilde konsumenten att bedöma.

Utvecklingen av de nya reglerna skulle kräva en analys av målkonflikter och synergier samt strategier för att minimera respektive främja dessa.

### *Börja nationellt*

Politiska åtgärder för människors hälsa genomförs huvudsakligen av medlemsländerna. Arbetet med att införa nya regler för människors hälsa i förhållande till kemikalier kan därför, åtminstone initialt, behöva inriktas på nationell nivå.

Den svenska folkhälsopolitiken understryker vikten av att hantera miljöproblem såsom luftföroreningar, farliga kemikalier, förlust av biologisk mångfald och klimatförändringar för att uppnå en ”god och jämlik hälsa” (Sveriges regering 2018). Vidare skulle olägenhetsbegreppet i Miljöbalken, som syftar till att skydda även särskilt känsliga grupper, till exempel spädbarn, kunna stärkas ytterligare.

Ett breddat perspektiv skulle alltså kunna bidra till det övergripande målet för folkhälsan i Sverige att skapa förutsättningar för god och jämlik hälsa på lika villkor för hela befolkningen inom en generation.

Att minska potentiella ojämlikheter i hälsostatus kräver särskilda överväganden. Kemikalier och kemiska produkter handlas i stor utsträckning på en global marknad, och hälsopolitiken påverkas därför av handelsregler och handelspolitik. Kemikalieanvändning i andra länder kan också ha effekter på svenska medborgare. Därför bör ansträngningar även göras för att samordna folkhälsoarbetet inom Europa och internationellt. Särskild hänsyn bör tas till Agenda 2030 och målen för hållbar utveckling, och WHO:s europeiska miljöhälsoprocess (WHO EHP) (WHO 2019a) och Ostrava-deklarationen (WHO 2017c). Andra viktiga aktiviteter inkluderar EU:s strategiska ramverk för hälsa och säkerhet på arbetsplatsen (EC 2014), *European Observatory on Health Systems and Policies* (WHO 2019b) och *Strategic Approach to International Chemicals Management*, SAICM (UNEP 2019a).

## 6.4 Samla information om användning och utsläpp av kemikalier i en central databas

Vi rekommenderar att användningsdata samlas, som möjliggör aggregerad och kumulativ exponeringsbedömning<sup>7</sup> för alla kemikalier, oavsett användningsområde.

En sådan databas ska innehålla information om vilka mängder av enskilda kemikalier som används i olika applikationer, vilka mängder som finns i relevanta produkter och material, och vilka mängder som avges från relevanta produkter och processer. Sådan information finns inte samlad i dagsläget, men krävs för att kunna bedöma aggregerad och kumulativ exponering och risk.

För att uppnå detta rekommenderar vi att den svenska regeringen:

- Ger Kemikalieinspektionen<sup>8</sup> i uppdrag att utveckla och utvidga det svenska produktregistret till att inkludera alla kemikalier, samt alla källor och exponeringsvägar som berör människor och miljön,
- ger Kemikalieinspektionen i uppdrag att genomföra en pilotstudie som bedömer riskerna med aggregerad exponering för kemikalier som regleras av flera olika lagstiftningar (där tillräckligt med data för en sådan bedömning finns tillgänglig i produktregistret),
- arbetar tillsammans med andra medlemsländer, organisationer och företag inom EU för att besluta om och säkerställa resurser för utvecklandet av en europeisk databas som möjliggöra aggregerade och kumulativa exponeringsbedömningar.

<sup>7</sup> Med aggregerad exponering menas exponering för en kemikalie från flera källor eller exponeringsvägar. Med kumulativ exponering menas exponering för blandningar av flera kemikalier från fler olika källor (se avsnitt 2.2 för detaljer).

<sup>8</sup> KemI kan också välja att ge dessa uppgifter till den myndighetsövergripande arbetsgrupp som föreslås i rekommendation 6.11.

### 6.4.1 Bakgrund

Exponering för enskilda kemikalier kan komma från många olika källor och spridas från dessa på olika sätt. En fullständig exponeringsbedömning måste därför innefatta all exponering från alla dessa källor och spridningsvägar. Tyvärr fungerar det regulatoriska systemet inte alltid så. Olika användningar, utsläppskällor och spridningsvägar hanteras av olika lagstiftningar, som innehåller olika datakrav och olika regler för hur risker ska bedömas. Dessutom hanteras bedömningarna av olika myndigheter.

För att enkelt kunna överblicka vilka (olika) regler som gäller för en kemikalie planerar ECHA att från år 2020 lansera en webbaserad databas: *the European Union Chemical Legislation Finder* (EUCLEF). Denna databas ska innehålla information om 40 olika EU-lagstiftningar<sup>9</sup>.

För att kunna göra aggregerade exponeringsbedömningar krävs dock även tillgång till aktuell information om vilka volymer av olika ämnen som används och släpps ut från olika källor. När separata bedömningar görs för olika användningar av en och samma kemikalie kan det leda till en systematisk underskattning av den totala exponeringen och den risk som den medför. För att kunna bedöma den verkliga risken måste den grundas på den sammantagna (aggregerade) exponeringen från alla olika användningar.

Aggregerade bedömningar kan inte genomföras av en enskild aktör, såsom ett företag som registrerar en kemikalie enligt REACH-reglerna. Aggregerade bedömningar kräver överblick av all relevant exponering samt alla relevanta regler, och det har endast myndigheter. Explicita och bindande krav på att genomföra aggregerad exponeringsbedömning som spänner över olika användningsområden och lagstiftningar finns i dagsläget endast i ett fåtal regelverk. Ett exempel är EU:s kosmetikaförordning (Art 15:2d) som säger att säkerhetsbedömningen av kemikalier i kosmetiska produkter som är klassade som CMR i kategorierna 1A eller 1B, ska ske

med beaktande av den totala exponeringen från andra källor [...].

Denna bedömning ska göras av expertgruppen: *European Commission's Scientific Committee on Consumer Safety*, och vägledning för

---

<sup>9</sup> <https://newsletter.echa.europa.eu/home/-/newsletter/entry/which-pieces-of-eu-legislation-apply-to-your-substances->

att sammanställa data från olika myndigheter har utvecklats och används från fall till fall (EC 2015a).

Generellt kan man se detta som ett exempel på vad som krävs för att möjliggöra aggregerad exponeringsbedömning. Men som process är den otillräcklig och går inte att använda som en generell princip för alla toxikologiska eller ekotoxikologiska effekter och all annan kemikalieanvändning. Att sammankalla och konsultera en speciell expertgrupp fungerar bara i exceptionella fall. Om systemet ska fungera rutinmässigt så blir en sådan process alltför tids- och resurskrävande.

Att bedöma den aggregerade exponeringen för en kemikalie från olika källor är bara ett första steg i den mer komplexa processen att bedöma den kumulativa exponeringen för flera ämnen. En kumulativ exponeringsbedömning kräver dock tillförlitliga data om aggregerad exponering för varje enskilt ämne. Därför syftar denna rekommendation till att möjliggöra det första, nödvändiga steget med aggregerade bedömningar. Dessa kan sedan ligga till grund för bedömningar av den kumulativa exponeringen för flera ämnen samtidigt.

#### 6.4.2 Rekommendationer

Vi rekommenderar en långsiktig satsning på att bygga en ny europeisk databas som samlar data som möjliggör aggregerade och kumulativa exponeringsbedömningar. I motsats till IPCHEM<sup>10</sup>, som innehåller övervakningsdata för retrospektiva bedömningar, ska den nya databasen möjliggöra prospektiva bedömningar. Därför behöver den innehålla följande information om enskilda ämnen:

(i) alla olika användningsområden och volymer som används inom dessa olika områden

(ii) produkter och material där kemikalien ingår, och i vilka mängder

(iii) källor från vilka en kemikalie avges, mängderna som avges, och till vilken del av miljön som den avges till.

För att dessutom möjliggöra en riskbedömning måste dessa data vidare kunna kopplas till information om ämnenas giftighet i befintliga databaser, såsom OECD eChemPortal<sup>11</sup>.

---

<sup>10</sup> Information Platform for Chemical Monitoring (see recommendation 6.5).

<sup>11</sup> [www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/echemportalglobalportaltoinformationonchemicalsubstances.htm](http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/echemportalglobalportaltoinformationonchemicalsubstances.htm)

För att registrera ett ämne i REACH krävs information om tillverkade eller importerade mängder och att användningen indikeras i breda användningskategorier. Dessa data är dock alltför generella och oprecisa för att kunna användas i aggregerad och kumulativ riskbedömning. En annan möjlighet är att bygga den nya databasen med det nordiska Produktregistret och den tillhörande SPIN-databasen (*Substances in Preparations in Nordic Countries*) som utgångspunkt. Till att börja med kan informationen i Produktregistret kompletteras med information om kemikalier och användningsområden som i dagsläget inte ingår, men där information finns samlad på andra ställen, till exempel för bekämpningsmedel<sup>12</sup>, läkemedel<sup>13</sup> och ämnen som släpps ut från industrier<sup>14</sup>. För dessa ämnen kan aggregerad och kumulativ exponeringsbedömning genomföras som en pilotstudie. Kunskapen som genereras kan användas för att driva frågan vidare inom EU.

### *Omfatta hela EU*

Därefter bör den svenska regeringen arbeta för att utvidga databasen till att omfatta hela EU, med målet att alla medlemsländer ska bidra med information och att alla ämnen som regleras av någon lagstiftning inom EU inkluderas.

Ett relevant och pågående initiativ inom EU är att samla information om innehållet i farliga kemiska produkter som är konsumenttillgängliga, hos giftinformationscentralerna, med stöd av reglerna i bilaga VIII till CLP.

Att bygga upp en ny databas är en teknisk rekommendation, men dess genomförande kräver ändringar i lagstiftningen och en omfördelning av ansvar mellan myndigheter. Därför måste en grundlig analys göras i samarbete med andra medlemsländer, som svarar på bland annat följande frågor:

- (i) hur ska databasen formaliseras rättsligt?
- (ii) vilka metoder ska säkerställa tillräcklig kvalitet på data?

---

<sup>12</sup> Data från bekämpningsmedelsregistret. (<https://webapps.kemi.se/BkmRegistret/Kemi.Spider.Web.External/>) och användnings och försäljningsstatistik för bekämpningsmedel ([www.scb.se/MI0501](http://www.scb.se/MI0501)).

<sup>13</sup> Data från FASS ([www.fass.se](http://www.fass.se)).

<sup>14</sup> Svenska data rapporterade till E-PTR (European Pollutant Release and Transfer Register) ([www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/member-states-reporting-art-7-under-the-european-pollutant-release-and-transfer-register-e-prtr-regulation-18](http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/member-states-reporting-art-7-under-the-european-pollutant-release-and-transfer-register-e-prtr-regulation-18)).



(iii) hur ska det motstridiga intresset att hemlighålla kommersiellt känslig information hanteras?

## 6.5 Upprätta forskningsprogram för ökad kunskap om verkliga exponeringsmönster för kemikalieblandningar

Vi rekommenderar att det upprättas forskningsprogram med syftet att utveckla och stärka arbetet med långsiktiga exponeringsstudier, både nationellt och inom EU. Studierna bör utformas så att de bidrar till bättre information om exponering för kemiska blandningar.

Det finns fortfarande stora och viktiga kunskapsluckor i arbetet med att identifiera potentiellt riskfyllda blandningar av kemikalier och slå fast hur många och vilka ämnen i blandningarna som bidrar mest till den totala risken.

Långsiktiga exponeringsstudier kan generera ny kunskap som skulle stödja (i) utveckling och validering av modeller för prediktiva bedömningar av kumulativa exponeringar och (ii) identifiering av relevanta blandningar som kan orsaka skada och därmed kräva riktade riskminskningsåtgärder, så kallade *prioriterade blandningar*. Därutöver kan sådan kunskap även (iii) bidra till att avgöra om användningen av en standardiserad *mixture allocation factor* som föreslås i Rekommendation 6.6 behöver förfinas.

Vi rekommenderar den svenska regeringen att:

- upprätta ett nationellt långsiktigt forskningsprogram om samtida exponering för flera olika kemikalier från olika källor. Ansvaret och resurserna för att utforma och övervaka programmet bör ges till KemI (eller den arbetsgrupp som föreslås i avsnitt 6.11),
- samverka med Kommissionen och andra medlemsländer för att säkerställa finansiering för liknande studier på EU-nivå under EU:s ramprogram för forskning och innovation, *Horizon Europe*.

### 6.5.1 Bakgrund

Det finns redan metoder för prediktiva riskbedömningar för blandningar av flera kemikalier (det vill säga bedömningar som baseras på modellering, snarare än mätningar). För att kunna göra sådana bedömningar måste blandningen i fråga definieras med avseende på vilka och hur många kemikalier som ingår i blandningen, samt i vilka koncentrationer eller doser de förekommer. Men tyvärr är kunskapen om hur människor och miljö exponeras för blandningar av kemikalier, under verkliga förhållanden, mycket begränsad och fragmentarisk. Denna kunskapsbrist påpekas tydligt i EU-kommissionens kommunikation om blandningar från 2012 (EC 2012). Sedan dess har forskningsinsatser gjorts för att öka kunskapen, men det går bara långsamt framåt. För att påskynda processen måste fler resurser tilläggas och samordnade åtgärder vidtas.

Bättre data om vilka blandningar som människor och organismer i miljön faktisk exponeras för kan fås genom mätning eller modellering. Båda metoderna har sina fördelar och begränsningar och de kompletterar därför varandra.

#### *Modelleringen saknar fortfarande data*

Modellering för att uppskatta exponering spelar en viktig roll i prediktiva riskbedömningar för regulatoriska beslut inom EU. Modellerna kan variera i detaljeringsgrad, från grova standardantaganden (vilket är vanligt i REACH) till mer datakrävande och sofistikerade metoder, som till exempel används i godkännandeprocessen av bekämpningsmedel. Oavsett detaljeringsgrad används dessa standardiserade modeller endast för bedömningar av enstaka ämnen. De kan inte uppskatta samtidig förekomst av flera kemikalier från olika källor vid en given tidpunkt och plats och i en viss matris såsom jord, luft, vatten eller biota.

På senare år har betydande forskningsinsatser gjorts för att utveckla nya och befintliga modeller för samexponering, särskilt för ytvatten (van Gils et al. 2019). Dessa så kallade förekomst- och transportmodeller kräver dock tillförlitliga och detaljerade data om användning av, eller källor till, kemikalierna och de mängder som sätts ut på marknaden eller släpps ut under olika delar av en kemikalies livscykel. I dagsläget saknas huvudsakligen sådan information.

Ett skäl är att informationen omfattas av regler om sekretess. För att validera och förfina modellerna krävs dessutom data från kemiska analyser av blandningar i relevanta exponeringssituationer. Sådan data saknas också för många kemikalier, platser och matriser. Ett sätt att få tillgång till mer information om användning och mängd är att upprätta den databas som föreslås i Rekommendation 6.4. För att vidare kunna validera och förfina modellerna krävs dessutom mer kunskap om samexponering.

### *Mätning*

I den rutinmässiga miljöövervakningen finns minimikrav fastställda i olika EU-lagstiftningar för specifika typer av kemikalier och matriser, såsom bekämpningsmedelsrester i livsmedel eller prioriterade föroreningar (*priority pollutants*) i ytvatten. Den rutinmässiga miljöövervakningen fokuserar vanligtvis på att kontrollera om dessa utvalda ämnen håller sig under de regulatoriska gränsvärdena eller inte – och är inte utformad för att undersöka samtidig exponering för många ämnen från olika källor. Tidigare dokumenterades övervakningsdata ofta inte ens på ett sätt som gjorde det möjligt att bedöma om två eller flera ämnen förekom i samma prov. Detta har förbättrats under de senaste åren, men begränsningar kvarstår. För varken människor eller djurliv går det till exempel ännu att bedöma samtidig exponering via olika exponeringsvägar såsom luft, vatten, jord och mat. För människor gäller samma brister även för samtidig exponering via kemiska produkter och konsumentartiklar samt på arbetsplatsen och i privatlivet. Provtagningen är även otillräcklig för att kunna bedöma förändringar av koncentrationer över tid. För dessa ändamål behövs särskilda forskningsprogram.

### *Ny plattform behöver fler studier*

Som en uppföljningsaktivitet från kommunikationen om kemiska blandningar (EC 2012) har EU-kommissionen lanserat en informationsplattform för kemisk övervakning: IPCHEM<sup>15</sup>. Plattformen ska ge en samlad åtkomst till publikt tillgängliga övervakningsdata för kemikalier. Detta är ett lovvärt initiativ, men för att plattformen

---

<sup>15</sup> <https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/RDSIDiscovery/ipchem/index.html>

ska bli värdefull och bidra till att förbättra vår kunskap om risker med blandningar behöver den fyllas med resultat från väl utformade och utförda undersökningar om kumulativa exponeringar. För närvarande finns mycket få studier av detta slag. Det finns dock några bra exempel, såsom det nyligen avslutade SOLUTIONS-projektet<sup>16</sup> om föroreningar i vatten och EDC-MixRisk-projektet<sup>17</sup> om hormonstörande kemikalier i mödrar och deras barn, och det pågående HBM4EU-projektet<sup>18</sup> om human biomonitorering, som avslutas 2021.

### 6.5.2 Rekommendationer

Långtidsundersökningar av kumulativa exponeringar och risker behöver genomföras både nationellt och på EU-nivå.

Syftet med sådana undersökningar är att generera ny kunskap om blandningar och exponeringsmönster, som motiverar riskreducerande åtgärder.

De nationella studierna bör ge information om specifika exponeringsmönster i Sverige, i olika matriser, befolkningsgrupper och/eller regioner. När så är möjligt bör arbetet organiseras i samverkan mellan nationella initiativ och sådana som tas på EU-nivå.

Studierna bör nyttja den samlade expertisen och de gemensamma faciliteter som finns hos akademiska institutioner, myndigheter och kemiska analyslaboratorier. Vidare bör studierna löpa under minst tio år för att kunna se förändringar i exponeringen över tid.

På EU-nivå skulle sådana projekt kunna finansieras under *Horizon Europe*, det kommande ramprogrammet för forskning och innovation. På nationell nivå bör regeringen inrätta ett särskilt forskningsprogram om blandexponering. Implementering och övervakning av programmet kan ledas av KemI, alternativt den svenska myndighetsövergripande arbetsgruppen för riskbedömning av blandningar som föreslås i Rekommendation 6.11.

Forskningen bör innefatta

(i) utveckling av effektiva strategier för att upptäcka typiska exponeringsmönster för blandningar av kemikalier i olika typer av organismer i miljön och i människor i olika regioner, såsom jordbrukslandskap eller stadsmiljöer

---

<sup>16</sup> [www.solutions-project.eu/](http://www.solutions-project.eu/)

<sup>17</sup> <https://edcmixrisk.ki.se/>

<sup>18</sup> [www.hbm4eu.eu/](http://www.hbm4eu.eu/)

(ii) kombinationer av riktade kemiska analyser, ”non-target screening”-analyser och effektbaserade metoder<sup>19</sup>, närhelst det är möjligt och lämpligt

(i) integrering av kemiska och biologiska analyser i möjligaste mån för utveckling och validering av modeller för samexponering

(ii) förfaranden där exponeringsinformation kombineras med toxikologiska eller epidemiologiska data, för att möjliggöra identifiering av så kallade ”risk drivers”, det vill säga ämnen som bidrar mest till riskerna med blandningen

(iii) utveckling och kvalitetssäkring av kemiska analysmetoder för vilka standardiserade protokoll ännu inte finns.

Detta arbete kräver att tillgången till nödvändiga analytiska standarder säkerställs<sup>20</sup>. Att införa bindande krav på den kemikalietillverkande industrin att tillhandahålla sådana standarder bör övervägas.

Forskningsresultaten kan sedan ligga till grund för utformningen av framtida miljöövervakningsprogram i Sverige och inom EU.

---

<sup>19</sup> Se avsnitt 4.4.2 för beskrivning av de olika teknikerna.

<sup>20</sup> Kemikalier med hög reningsgrad krävs för användning som referenser vid kemiska analyser.

## 6.6 Inför en fördelningsfaktor (*allocation factor*) för att hantera riskerna med kemiska blandningar

Vi rekommenderar införandet av en fördelningsfaktor (*allocation factor*) för att hantera det faktum att farliga kemikalier används och sprids tillsammans med andra kemikalier.

Vi rekommenderar följande strategi:

- Utveckla reglerna så att de säkerställer att exponeringen för varje enskild kemikalie inte tillåts utgöra mer än en viss procent (*allocation factor*) av den totala acceptabla exponeringen (*risk cup*).
- Använd konceptet med en *risk cup* för alla farliga kemikalier som bidrar till den totala exponeringen som berör människor eller miljön, oavsett användningsområde och verkningsätt.
- Inför en generell *allocation factor* på 10 procent, det vill säga exponeringen för en farlig kemikalie, via alla källor och exponeringsvägar, får endast uppgå till max 10 procent av den totala exponering som bedömts som säker.
- Sverige bör bidra till arbetet att ta fram vetenskapliga data som kan förfina användningen av en generell faktor, till exempel hitta ytterligare stöd för faktorns optimala storlek. Vi vill dock understryka att sökandet efter mer kunskap *inte* får användas som ett skäl till att skjuta upp införandet av en pragmatiskt uppskattad faktor på 10 procent.
- Kemikalier som bidrar till att fylla mer än 10 procent av en *risk cup*, ska hanteras som kandidater för substitution. Därmed skapas incitament för att generera mer data, leta efter bättre alternativ, eller vidta riskminskande åtgärder. Detta kan ske på ett sätt som inte onödigtvis påverkar kemikalieanvändande företag.
- Den optimala storleken på en *allocation factor* beror på hur den totala exponeringen ser ut, vilket sällan är känt av enskilda producenter eller importörer av kemikalier. Därför menar vi att ansvaret för användningen av en *allocation factor* måste ligga på relevanta myndigheter.

### 6.6.1 Bakgrund

Regulatorisk riskbedömning bygger på uppenbart orimliga antaganden som leder till en systematisk underskattning av ämnenas verkliga miljö- och hälsorisker.

Kunskapen om hur den faktiska blandningen av kemikalier ser ut i olika miljöer, utomhus och inomhus, är fortfarande mycket bristfällig och fragmenterad, och vår kunskap om vilka kemikalier som (oftast) förekommer tillsammans i olika blandningar är i stort sett obefintlig.

Vi saknar också i hög grad kunskaper om eventuella interaktioner mellan olika kemikalier, till exempel synergieffekter, och därför vet vi inte heller exakt hur mycket varje kemikalie, via olika exponeringsvägar faktiskt bidrar till den totala risken. Mer kunskap om blandningsexponering behövs för att kunna göra bättre uppskattningar, men det skulle krävas väldigt mycket tid och stora resurser för att generera sådan kunskap. Och eftersom blandningarna även förändras över tid är det inte heller en engångsinvestering, utan en process som behöver fortgå.

Riskbedömning av enskilda kemikalier baseras ofta på så kallade riskkvoter, det vill säga kvoten mellan en uppmätt eller uppskattad exponering och den maximala koncentration eller dos som bedöms som säker. Den säkra dosen uppskattas utifrån standardiserade (eko)toxikologiska data. Vilka data som krävs för att riskbedöma olika kemikalier styrs av lagstiftningen och beror på hur den enskilda kemikalien används. För vissa kemikalier krävs mycket data för riskbedömningen, medan det för andra krävs endast lite (eller inga) data.

I de allra flesta fall ger de data som krävs hur som helst endast en grov uppskattning av eventuella risker. Det är helt enkelt inte möjligt att testa alla möjliga effekter i alla möjliga, potentiellt exponerade, organismer.

Därför är regulatorisk riskbedömningen en förenkling av verkligheten. Den bygger på begränsad kunskap, som extrapoleras. För att hantera osäkerheterna i denna extrapolation används så kallade bedömningsfaktorer (har även kallats osäkerhetsfaktorer). Det innebär i praktiken att man tar den lägsta dos som inte har orsakat några skadliga effekter i de studier som finns att tillgå (oftast data från ett laboratorieexperiment på djur) – och använder sådana faktorer för att beräkna en uppskattad säker exponering för människor eller miljön.

Bedömningsfaktorerna ska hantera osäkerheter som uppkommer till exempel som en följd av variationer i data (mellan studier och laboratorier), biologisk variation (mellan och inom arter), extrapolation från akut till kronisk exponering, och extrapolation från laboratorieexperiment till den verkliga miljön (ECHA 2008b, 2012).

Bedömningsfaktorerna täcker dock *inte* in effekter av samtidig exponering för andra kemikalier, det vill säga det faktum att vi i verkligheten alltid utsätts för en blandning av olika kemikalier (Martin et al. 2013). I stället utgår det nuvarande regulatoriska systemet från att varje enskild kemikalie släpps ut i en helt egen – och helt oförorenad – del av världen. Det betyder att REACH, som omfattar över 20 000 registrerade ämnen, *de facto* bygger på antagandet att EU består av mer än 20 000 ”separata miljöer”, som var och en exponeras för en enda kemikalie i taget.

Systemet ignorerar också det faktum att det även sker utsläpp av en mängd andra kemikalier än de som är registrerade i REACH, såsom växtskyddsmedel, biocider och läkemedel, samt att det i miljön även finns olika nedbrytningsprodukter och andra oavsiktligt bildade ämnen. Genom detta uppenbart orimliga antagande sker en systematisk underskattning av de verkliga miljö och hälsoriskerna med kemikalier.

### *Konceptet risk cup*

Konceptet med en *risk cup* (total acceptabel exponering) används i den amerikanska lagstiftningen för livsmedel (Food Quality Protection Act, US Congress 1996) och bidrar till en ökad relevans av riskbedömningarna av bekämpningsmedel i USA.

Konceptet med en *risk cup* bygger på antagande att varje organism har en viss maximal kapacitet att tåla kemisk exponering, och all exponering som överstiger denna kapacitet kommer att leda till oacceptabla skador. Denna tänkta *risk cup* fylls på av alla kemikalier från alla exponeringsvägar i proportion till deras respektive riskkvot.

Som exempel: en kemikalie vars exponering för människor har en riskkvot på 0.1 via mat och 0.05 via dricksvatten, kommer att fylla vår *risk cup* till 15 procent (0.15). Om ytterligare en kemikalie med en riskkvot på 0.1. bidrar med exponering via mat leder det till att vår *risk cup* fylls till 25 procent. Tanken bakom konceptet med en



*risk cup* är att summan av all exponering för alla kemikalier inte ska överstiga 100 procent.

Den amerikanska livsmedelslagstiftningen använder en *risk cup* för riskbedömning av bekämpningsmedel och endast för ämnen som har liknande verkningsmekanism. Den underliggande orsaken till detta är ett antagande att låga doser av kemikalier som har olika toxiska verkningsmekanismer inte ökar risken i en blandning. Detta antagande stöds dock inte av det nuvarande vetenskapliga kunskapsläget om miljö och hälsorisker med kemikalieblandningar (se kapitel 4).

Samma typ av *risk cup* används också av WHO för att sätta gränsvärden för dricksvatten (WHO 2017b). WHO använder en *allocation factor* för sina hälsobaserade gränsvärden genom att fördela en uppskattad säker koncentration till olika exponeringsvägar. WHO utgår från antagandet att dricksvatten bidrar med mellan 20 procent (till exempel för ogräsmedlet atrazine) och 80 procent (till exempel för nedbrytningsprodukter från desinfektionsmedel) av människors totala exponering för enskilda kemikalier. Resten av exponeringen kan komma från andra exponeringsvägar.

Matematiskt är användandet av en *allocation factor* detsamma som att använda en extra bedömningsfaktor för blandningar (en *mixture assessment factor*, MAF), vilket tidigare har diskuterats (KEMI 2015, van Broekhuizen, 2016). Storleken på en MAF är beroende av antalet ämnen i blandningen och har i olika sammanhang legat, eller föreslagit ligga mellan 4 och 100. Se vidare detaljer om detta i kapitel 4. En *allocation factor* skiljer sig dock konceptuellt från en bedömningsfaktor. Bedömningsfaktorer kan göras större eller mindre i ett stegvis förfarande, om ny information om en kemikalies giftighet blir tillgänglig. Storleken på en *allocation factor* å andra sidan, beror på hur den sammantagna exponeringen ser ut vilket är okänt för varje enskild producent eller importör. Dessutom förändras exponeringen ständigt i rum och över tid.

Att optimera en *allocation factor* utöver ett standardvärde är därför endast möjligt för ansvariga myndigheter, och endast i de fall dessa har tillräcklig överblick över, och kunskap om, alla kemikalier på marknaden, deras användning och spridning. Arbetet för att skapa, och bibehålla, en sådan överblick skulle vara omfattande och resurskrävande, och om detta ska uppnås måste dessa resurser säkerställas långsiktigt.

### 6.6.2 Rekommendationer

Vi rekommenderar att konceptet med en *risk cup* införs för kemikalier generellt och att detta kombineras med konceptet *concentration addition* och används tillsammans för att utföra förenklad riskbedömning av blandningar.

På så vis kan en *risk cup* appliceras brett när tillräckligt detaljerad kunskap saknas. Ett sådant förfarande överbryggas det uppenbart felaktiga antagandet att varje enskild kemikalie har en egen bit av miljön som den tillåts förorena och där inga andra kemikalier får finnas.

Som ett verktyg för att överbrygga dagens otillräckliga skydd av människors hälsa och miljön, föreslår vi också införandet av en generell *allocation factor* på 10 procent för varje enskild kemikalie. Den ska användas som en pragmatisk uppskattning tills dess att konkklusiva empiriska data görs tillgängliga. Med andra ord, varje exponering för varje enskild kemikalie, via alla exponeringsvägar får endast bidra till en *risk cup* med maximalt 10 procent. Den föreslagna procentsatsen ligger inom spannet för de faktorer som tidigare diskuterats och/eller använts (4–100). Se kapitel 4.

En *allocation factor* på 10 procent motsvarar en sänkning av den kritiska riskkvoten för varje enskilt ämne, från 1 till 0,1 – med skillnaden att den nya riskkvoten tar hänsyn till alla användningar och exponeringsvägar. Detta förslag är förenligt med den strategi som föreslagits av RIVM i Nederländerna (the Dutch National Institute of Health), forskare inom området, och olika frivilligorganisationer (se kap. 4).

Eftersom förslaget är så pass generellt föreslår vi att alla kemikalier som tilldelas en ny riskkvot mellan 0,1 och 1 ska anses vara kandidater för substitution. Detta skapar incitament för kemikalietillverkande industrin att generera mer data, och för kemikalieanvändande verksamheter att leta efter säkrare alternativ eller vidta andra riskminskande åtgärder, utan att omedelbart och onödigtvis påverka företagen.

#### *Separat strategi för kemikalier med låg toxicitet*

Det är viktigt att poängtera att implementeringen av denna strategi enkelt kan användas för alla kemikalier som har regulatoriskt uppskattade säkra exponeringsnivåer med numeriska värden såsom

EC50, NOECs, NOAELs etc. En separat strategi behöver däremot utvecklas för kemikalier med låg toxicitet, där data ofta har formen av semi-kvantitativa uppskattningar såsom: ”toxiciteten är lägre än ämnets löslighet”. Att direkt använda en *allocation factor* på 10 procent för dessa ämnen skulle riskera att överskatta deras bidrag till den totala risken.

### *Låt inte kunskapsbrist leda till fördröjning*

Bristen på kunskap om den hur den kemiska (bland)exponeringen faktiskt ser ut är ett allvarligt problem, och mer data behövs definitivt (se rekommendation 6.5). Behovet av mer kunskap ska dock inte användas som ett argument för att fördröja införandet av en generell *allocation factor* i alla lagstiftningar. Behovet av att hantera blandningar av kemikalier stöds på ett övertygande sätt av den vetenskapliga litteraturen. Risker med blandningar av kemikalier är generellt högre än risken för varje enskilt ämne i den koncentration som ingår i blandningen (se kapitel 4), och nuvarande processer för regulatorisk riskbedömning av kemikalier tar inte hänsyn till detta faktum. Införandet av en *allocation factor* skulle därför bidra till att öka relevansen av riskbedömningen och minska sannolikheten att ett specifikt exponeringsscenario leder till oacceptabel risk på grund av den kemiska blandningen. Oavsett om den är ett renat avloppsvatten, en yrkesexponering eller kemikalier i inomhusluft.

Om detaljerad kunskap görs tillgänglig om hur den faktiska, komplexa exponeringen ser ut, kan vi på ett mer förfinat sätt identifiera i vilka situationer som en *risk cup* riskerar att svämma över, vilket i sin tur kan möjliggöra mer riktade åtgärder för att minska riskerna.

## 6.7 Inför substitutionsprincipen i all relevant lagstiftning

**Vi rekommenderar att konsistenta regler och incitament för att byta ut farliga kemikalier införs i all relevant lagstiftning.**

Substitutionsprincipen är i dagsläget endast implementerad i ett fåtal kemikalielagstiftningar på EU-nivå, men det behövs tydliga och konsistenta krav i all relevant lagstiftning. Det skulle stärka incitamenten för industrin att identifiera problematiska kemikalier och söka efter säkrare alternativ, både kemiska och icke-kemiska.

Ett systematiskt införande av substitutionsprincipen skulle bidra till målet om en giftfri miljö genom att främja en stegvis minskning av risker och kontinuerlig innovation. Det skulle också stödja målet om en cirkulär ekonomi och en minskning av riskerna från kemiska blandningar.

Vi rekommenderar den svenska regeringen att:

- ge alla relevanta statliga myndigheter uppgiften att kontrollera vilka möjligheter som finns för att förbättra krav på substitution i nationell lagstiftning, där sådana är otillräckliga eller saknas,
- engagera sig på EU-nivå, och tillsammans med nationella statliga myndigheter, ta en ledande roll i att stärka kraven och harmonisera kriterierna för att identifiera ämnen för substitution i EU:s kemikalielagstiftningar.

### 6.7.1 Bakgrund

Användningsbegränsningar eller andra riskminskningsåtgärder avser vanligtvis enstaka ämnen snarare än grupper av kemikalier med liknande kemiska strukturer, (eko)toxikologiska egenskaper eller tekniska funktioner. Som en konsekvens av detta kan företag komma att ersätta hälso- och miljöskadliga ämnen med liknande ämnen som har samma tekniska egenskaper men i realiteten inte är mindre farliga. Det finns flera exempel på sådan så kallad falsk substitution (*regrettable substitution*), till exempel ersättningen av bisfenol A med bisfenol S i kassakvitton.

Substitutionsprincipen syftar till att förhindra sådan falsk substitution och stödja effektiva riskminskningar. Principen säger att farliga kemikalier, när det är möjligt, bör ersättas med mindre farliga alternativ, kemiska eller icke-kemiska (ECHA 2018d).

Vikten av att ersätta farliga ämnen har betonats i ett antal internationella överenskommelser och policydokument. Det sjunde miljöhandlingsprogrammet har identifierat innovation och utveckling av hållbara substitut, inklusive icke-kemiska lösningar, som grundläggande aspekter i en strategi för en giftfri miljö (EC 2013b). EU:s strategi för en cirkulär ekonomi (EC 2015b) ser också substitution som ett avgörande element. Enstaka farliga ämnen eller blandningar av farliga ämnen i produkter eller varor kan förhindra säker återanvändning och återvinning av material. Det är därför viktigt att överväga substitution av ämnen med potentiellt farliga egenskaper redan i produktdesign-fasen (EC 2018b).

### *Minska riskerna så långt det är möjligt*

Konventionella riskbedömningar syftar till att säkerställa att regulatoriskt acceptabla exponeringsnivåer för enskilda ämnen inte överskrids. När exponeringen håller sig under dessa nivåer anses ämnet inte utgöra en risk. Det saknas därmed incitament för att minska riskerna ytterligare. Substitutionsprincipen förändrar detta då den syftar till att minska riskerna så långt det är möjligt. Detta innebär att riskerna med alla tillgängliga alternativ behöver jämföras, vilket ger incitament för kontinuerlig riskminskning i takt med den tekniska utvecklingen. Leverantörer av mindre riskfyllda produkter får därmed en konkurrensfördel, och tillskottet till en ”risk cup” (se 6.6) kan sänkas kontinuerligt.

Även om vikten av substitution är väl erkänd är substitutionsprincipen fortfarande ett relativt nytt element i EU-lagstiftningen och den ingår inte som en av principerna för miljö- och kemikalielagstiftningen i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt. I dagsläget finns uttryckliga rättsliga bestämmelser om substitution endast i fyra EU-lagstiftningar: REACH (1907/2006), växtskyddsmedelsförordningen (1107/2009), biocidförordningen (528/2012) och direktivet om kemiska agenser i arbetslivet (98/24/EC).

I REACH är kravet på substitution kopplat till identifiering och tillståndsprövning av särskilt farliga ämnen (SVHC). Enligt växtskyddsmedels- och biocidförordningarna ska behöriga myndigheter inte bevilja tillstånd till produkter som innehåller ämnen klassificerade som ”kandidatämnen för substitution” om ett kemiskt eller icke-kemiskt alternativ är tillgängligt för samma användning och som utgör en ”betydligt lägre risk” (växtskyddsmedelsförordningen bilaga IV; biocidförordningen Artikel 23). Enligt direktivet om kemiska ämnen i arbetsmiljön är arbetsgivaren skyldig att se till att riskerna på arbetsplatsen elimineras eller reduceras till ett minimum, och då helst genom substitution. Beslutsriterier och förfaranden är inte detaljerade i direktivet utan lämnas till medlemsländerna att besluta om.

Andra EU-lagstiftningar skapar indirekta incitament för substitution genom förbud av specifika ämnen i särskilda användningar och under vissa förhållanden. Ett exempel är direktiv 2011/65/EU om begränsning av vissa farliga ämnen i elektrisk och elektronisk utrustning. Denna typ av förbud riskerar dock att stanna vid enstaka riksminskningssåtgärder, medan substitutionsprincipen ställer krav på kontinuerliga förbättringar.

Till skillnad från situationen på EU-nivå och i andra medlemsländer har substitutionsprincipen varit tydligt införlivad i de nordiska ländernas nationella lagstiftning, framför allt den svenska, sedan början av 1990-talet (se kapitel 3). I svensk lagstiftning är dock kraven fokuserade på substitution av ett ämne till ett annat. Överväganden om icke-kemiska alternativ krävs inte uttryckligen. Detta är en svaghet som behöver åtgärdas.

### 6.7.2 Rekommendationer

Lagstiftade krav uppges vara den viktigaste drivkraften för företag att substituera (Lohse et al 2003, EC 2017a). Vi rekommenderar därför att substitutionsprincipen förs in i alla relevanta lagstiftningar där krav på substitution inte ställs uttryckligen.

Vi föreslår att befintliga bestämmelser om substitution i växtskyddsmedels- och biocidförordningarna, samt i REACH, används som grund för att utveckla liknande bestämmelser för andra typer av ämnen och produkter som kräver godkännande eller tillstånd, såsom

human- och veterinärmedicinska läkemedel, kosmetika och material i kontakt med livsmedel.

Situationen är annorlunda för kemikalier som endast kräver registrering, vilket gäller för majoriteten av de kemikalier som omfattas av REACH. För sådana ämnen kan nya lagstiftningsstrategier behöva utvecklas för att främja önskvärd (men också förhindra falsk) substitution.

Uppfattningarna går isär om huruvida substitution bör baseras på fara eller risk (EC 2017a). I de befintliga bestämmelserna om substitution i EU används farliga egenskaper som kriterier för att identifiera ämnen som ”kandidatämnen för substitution”. För att identifiera säkrare alternativ krävs dock att riskbedömningar genomförs och jämförs för de olika alternativen som stöd för beslutsfattande, till exempel nekande av en tillståndsansökan. Denna tvåstegsstrategi skulle kunna överföras till andra kemikalielagstiftningar och därmed fungera som en grund för samstämmighet mellan regelverk.

Det behöver dock utredas vidare (i) vilka lagar substitutionsprincipen bör införas i och (ii) hur detta ska göras mer exakt för att uppnå störst riskminskning för människors hälsa och miljön.

### *Sverige bör visa vägen*

Sverige har en unik tradition av att implementera substitutionsprincipen i lagstiftning. Vi uppmuntrar därför den svenska regeringen att ta en ledande roll i att stärka och harmonisera krav på substitution i EU:s kemikalielagstiftning, samt att förbättra de nationella bestämmelserna ytterligare.

Arbetet med att införa substitutionsprincipen i lagstiftning på EU-nivå skulle kunna kombineras med påtryckningar för att införa de krav på riskbedömning av blandningar som rekommenderas i 6.1 och med det pågående horisontella initiativet för ett europeiskt ramverk för hormonstörande ämnen (EC 2018a).

Stärkta lagkrav på substitution kommer att främja strategier och metoder för att identifiera grupper av kemikalier med liknande (eko)toxikologiska egenskaper. I följande rekommendationer (6.8 och 6.9) föreslår vi hur gruppvis hantering av kemikalier kan förbättras i syfte att undvika falsk substitution.

## 6.8 Stärk kraven på gruppvis hantering av kemikalier i REACH

Vi rekommenderar att ämnen som registrerats i REACH allokeras till grupper av strukturlika ämnen och att kraven på att hantera grupper av kemikalier stärks.

En systematisk indelning av kemikalier i grupper skulle bidra till att göra regulatorisk riskbedömning och hantering mindre fragmenterad, mer effektiv och mer transparent. Kemikalier bör delas in i grupper utifrån kända eller misstänkt liknande faroegenskaper. När testdata saknas bör liknande kemisk struktur antas innebära liknande (eko)toxikologiska egenskaper.

Gruppering av kemikalier bidrar till att (i) identifiera, prioritera och hantera problematiska kemikalier mer effektivt, (ii) undvika falsk substitution och (iii) minska riskerna med blandningar.

Vilka möjligheter som finns att gruppera är beroende av vilka datakrav som ställs, vilket varierar mycket mellan olika lagstiftningar. Vi föreslår att REACH prioriteras eftersom det är den lagstiftning som reglerar flest kemikalier och som samtidigt ställer lägst krav på testdata.

Vi rekommenderar den svenska regeringen att:

- Engagera sig på EU-nivå för att stärka kraven i REACH att bedöma och hantera liknande kemikalier i grupp i stället för som enskilda ämnen. Sverige bör arbeta för att ge ECHA ett tydligt mandat att allokera alla REACH-kemikalier till grupper av strukturlika ämnen. Grupperna bör sedan göras publikt tillgängliga och sökbara.
- På nationell nivå bör KemI, när så är möjligt, hantera kemikalier i grupper i alla processer inom REACH och CLP, inklusive den manuella screeningen, dossier- och ämnesutvärderingen, faroklassificeringen, och vid förslag på ämnen till kandidatlistan, tillståndsprövningen och begränsningslistan.



### 6.8.1 Bakgrund

Att hantera kemikalier gruppvis har identifierats som ett viktigt tillvägagångssätt för att förhindra falsk substitution (till exempel EC 2017; KEMI 2018). Molekylstruktur, (eko)toxikologiska egenskaper, teknisk funktion och användningsområde är exempel på relevanta grupperingskriterier. Användningen av modeller, såsom read-across och QSAR-metoder, accepteras alltmer för att identifiera och bedöma kemiska grupper för olika regulatoriska åtgärder (se kapitel 5).

Trots flera pågående aktiviteter och framsteg på detta område, behöver gruppvis hantering av kemikalier öka ytterligare och utföras mer systematiskt inom REACH, både på EU-nivå och i medlemsländerna (ECHA 2018a, KEMI 2018). För närvarande är arbetet till stor del beroende av enskilda myndigheters engagemang och påverkat av resursbegränsningar. För att förbättra situationen behöver lagbestämmelserna stärkas och tydliga uppgifter tilldelas ECHA.

I REACH och CLP kan kemikalier grupperas på olika sätt för olika ändamål, till exempel för dossier- och ämnesutvärdering, identifiering av testkrav, faroklassificering, identifiering av särskilt farliga ämnen, tillståndsprövning och begränsningsförslag (ECHA 2018a). I REACH framgår uttryckligen möjligheten att gruppera kemikalier i bilaga XI som ett sätt att fylla dataluckor i registreringsprocessen, och i artikel 47 om ämnesutvärdering.

I vägledningsdokumentet om begränsningsförslag framgår också att det kan vara relevant att begränsa grupper av kemikalier, till exempel när flera ämnen delar faroegenskaper och exponeringsmönster (ECHA 2007).

Gruppering av kemikalier är därför ett prioriterat område för ECHA, vars arbete med grupper inkluderar utveckling av grupperingsmetoder samt att ge vägledning till både myndigheter och företag om gruppering av olika ämnen i olika processer.

I Sverige är KemI aktiv inom området och har lagt fram flera åtgärdsförslag gällande grupper inom både REACH och CLP (se 5.4.1).

## 6.8.2 Rekommendationer

Vi rekommenderar att Sverige arbetar för att ECHA ges ett tydligt uppdrag att allokera REACH-registrerade ämnen till grupper av strukturlika ämnen. Resultatet av sådan gruppering bör göras publikt tillgängligt och sökbart i registreringsdatabasen.

När testdata saknas eller är otillräckliga bör liknande kemisk struktur antas innebära liknande (eko)toxikologiska egenskaper. Sådana antaganden kan sedan förfinas om testdata skulle visa på betydande (eko)toxikologiska skillnader mellan strukturlika ämnen, eller om kemikalier med olika strukturer visar sig ha liknande farliga egenskaper. I enlighet med försiktighetsprincipen kan strukturella likheter därför endast användas som en positiv indikator för farliga egenskaper, men inte som grund för att dra slutsatser om frånvaro av farliga egenskaper.

En första gruppering på grundval av strukturell likhet är det enda sättet att effektivt hantera de tiotusentals kemikalier för vilka experimentella (eko)toxikologiska eller epidemiologiska data saknas eller är begränsade till ett fåtal effekter.

### *IT-verktyg för masscreening*

Identifiering av strukturlika ämnen görs redan inom ECHA:s årliga screeningprogram och den gemensamma screeningen, som syftar till att identifiera ämnen som är potentiella farliga och prioritera ämnen för vidare åtgärder (ECHA 2015). Det automatiserade it-verktyget för masscreening och den grupperingsalgoritm som utvecklats för den gemensamma screeningen kan sannolikt identifiera alla strukturellt relaterade ämnen, i den utsträckning som tillgängliga data tillåter (ECHA 2018b). ECHA identifierar också kemikalier med liknande strukturer i arbetet med att kartlägga alla REACH-registrerade ämnen för olika åtgärder (ECHA 2019a; se även 5.4.1). De redan tillgängliga it-algoritmerna bör således göra det möjligt att implementera vår rekommendation om en systematisk gruppering av alla registrerade ämnen.

Vår rekommendation är i linje med ECHA:s strategi för att främja substitution genom att göra relevant information från REACH-registreringar tillgängliga för just detta ändamål (ECHA 2018c).

Strategin framhåller strukturbaserad gruppering som värdefull information för

nedströmsanvändare som överväger att ersätta farliga ämnen – eftersom liknande ämnen sannolikt har liknande farliga egenskaper.

(ECHA 2018c, vår översättning)

Sverige skulle kunna föra fram vår rekommendation om en systematisk strukturbaserad gruppering av REACH-kemikalier i ECHA:s styrelse och/eller i CARACAL (de nationella behöriga myndigheterna för REACH och CLP) och föreslå att det bör ingå som en del av ECHA:s uppgifter enligt REACH artikel 77. Initiativ till detta skulle kunna tas i samband med upprättandet av det åttonde miljöhandlingsprogrammet.

### *Krav på gruppvis hantering*

Utöver initiativ som kan tas i enlighet med den nuvarande REACH-förordningen rekommenderar vi att Sverige driver på för införandet av ett lagkrav om att utgångspunkten alltid bör vara att liknande kemikalier hanteras i grupp i stället för som enskilda ämnen i alla bedömnings- och hanteringsprocesser inom REACH. Den uttryckliga möjligheten att gruppera kemikalier i registrerings- och ämnesutvärderingsprocesserna bör därför stärkas och utvidgas till att också bli en del av tillståndsprövnings- och begränsningsförfarandena enligt REACH Avdelning VII och VIII.

I detta sammanhang betonar vi dock vikten av att säkerställa att en tillräcklig uppsättning av tillförlitliga och relevanta data finns tillgänglig för alla kemikalier. Att data som registreras är av god kvalitet är avgörande för alla processer inom REACH och utgör själva grunden för ändamålsenlig riskhantering. Att använda gruppering och read-across för att dra slutsatsen att en kemikalie *inte* har en viss inneboende egenskap är ur ett vetenskapligt perspektiv mer problematiskt än att använda read-across för att identifiera (potentiella) farliga egenskaper. Detta bör återspeglas i lagstiftningen.

*Gruppvis hantering även inom CLP*

Dessa rekommendationer avser REACH som täcker det största antalet kemikalier och ett brett spektrum av olika användningar på EU-marknaden. Men när så är möjligt bör kemikalier också hanteras i grupper inom CLP-förordningen. En mer systematisk hantering av grupper av kemikalier inom REACH och CLP kommer sannolikt också att stödja substitution av farliga ämnen som regleras av produktspecifika direktiv, eftersom datagenerering, faroklassificering och identifiering av särskilt farliga ämnen inom REACH och CLP ofta utgör grunden för användningsbegränsningar i annan lagstiftning. Exempel på sådana är leksaksdirektivet och RoHS-förordningen som reglerar kemikalier i elektrisk och elektronisk utrustning (KEMI 2018a).

Våra rekommendationer stöds av den senaste rapporten om "the implementation of the roadmap for SVHC identification" (ECHA 2018a). Rapporten pekar på behovet av att stärka gruppering av ämnen för att säkerställa att myndigheterna adresserar alla ämnen som är viktiga, för att optimera datagenerering och bedömning och för att säkerställa att lämpliga åtgärder för ämnen med potentiellt farliga egenskaper identifieras utan dröjsmål.

Gruppvis bedömning och hantering av farliga kemikalier kommer att minska risken för falsk substitution och därmed stödja införandet av substitutionsprincipen i EU:s kemikalielagstiftning, som rekommenderas i föregående avsnitt 6.7.

## 6.9 Upprätta ett system för att flagga kemikalier som misstänkt särskilt farliga ämnen inom REACH baserat på gruppvis bedömning och read-across

Vi rekommenderar att kemikalier identifieras som misstänkt särskilt farliga ämnen (SVHC) inom REACH, baserat på strukturlikhet och read-across. Dessa bör flaggas och offentliggöras.

Vi stödjer den pågående utvecklingen mot att systematiskt utvärdera kemikalier i grupper i arbetet med att identifiera SVHC-ämnen inom REACH. För att ytterligare främja substitution till mindre farliga alternativ och innovation till säkrare teknologier, föreslår vi att alla kemikalier som tillhör en grupp kemikalier med liknande struktur som en känd SVHC ska flaggas som misstänkta SVHC-ämnen.

Att flagga dessa ämnen skulle ge användbar information till nedströmsanvändare, stärka substitutionsprincipen, bidra till att minska riskerna med blandningar samt stödja arbetet för en cirkulär ekonomi.

Vi rekommenderar den svenska regeringen att

- arbeta för att ECHA ska tilldelas uppgiften att upprätta ett flaggningssystem där kemikalier som identifieras som misstänkta SVHC-ämnen, baserat på strukturlikhet och read-across, offentliggörs och kommuniceras till nedströmsanvändare. Flaggningen tas bort om berörda registranter inkommer med de data som behövs för att fastställa ämnets egenskaper inom en given tidsram.

### 6.9.1 Bakgrund

Årets fördjupade utvärdering av miljömålet ”en giftfri miljö” konstaterar att målet inte kommer att nås år 2020 på grund av den fortsatta användningen av miljö- och hälsoskadliga kemikalier (Naturvårdsverket 2019b). Samma slutsats återfinns i europeiska miljömyndighetens rapport ”State of the Environment” i vilken utblicken för

2030 är att både människors och miljöns exponering för komplexa blandningar av farliga kemikalier sannolikt kommer att öka (EEA 2019). För att lyckas uppnå en cirkulär ekonomi krävs därför att användningen av substitutionsprincipen stärks.

### *Flera fördelar med gruppvis hantering*

Olika initiativ har tagits för att påskynda den regulatoriska processen att identifiera ämnen för substitution. Att titta på grupper av ämnen kommer att bidra till att identifiera nya potentiellt farliga kemikalier och att stödja informerade substitutionsbeslut.

ECHA har sedan en tid tillbaka börjat adressera grupper av strukturlika ämnen för att identifiera potentiellt problematiska kemikalier och vidta riskminskande åtgärder (ECHA 2018a). Sedan 2016 har ECHA, tillsammans med medlemsländerna och EU-kommissionen, aktivt identifierat grupper av strukturlika ämnen som en del av den gemensamma screeningen.

De har använt sig av en metod som grupperar ämnen baserat på likheter i molekylstruktur och ”read-across” av data. Detta innebär att när ett ämne med potentiellt farliga egenskaper väl har identifieras, identifieras samtidigt följande:

- relaterade ämnen med potentiellt liknande egenskaper
- ämnen för vilka data om faroegenskaper och exponering saknas
- ämnen som i dagsläget inte behöver prioriteras för vidare åtgärder.

I den manuella screeningen – där medlemsländernas myndigheter utvärderar ämnen som har identifierats av ECHA, och föreslår hur de bör hanteras – bedömdes cirka 77 procent av ämnena som ingick i grupper vara i behov av ytterligare uppföljningsåtgärder, medan respektive procentandel för enskilda ämnen var 60 procent. Enligt ECHA tycks detta bekräfta att det blir allt svårare att hitta enstaka ämnen för ytterligare regleringsåtgärder.

Detta visar på behovet av att hantera kemikalier gruppvis. Med den gruppvisa metoden kan även icke-registrerade ämnen och intermediärer med liknande molekylstruktur som ämnen med farliga egenskaper fångas upp och på så vis undvikas som substitut (ECHA 2018a).

### *Databrist hindrar substitution*

Enligt ECHA (2018a) har alla i dagsläget kända CMR-, PBT/vPvB- och ED-ämnen, det vill säga ämnen för vilka dessa farliga egenskaper har bekräftats, antingen tagits upp på kandidatlistan eller identifierats för andra riskhanteringsåtgärder såsom ämnesutvärdering, klassificering eller begränsning. ECHA arbetar för närvarande med att dela in alla registrerade ämnen i tre olika fack – *hög prioritet för ytterligare riskhantering*, *hög prioritet för datagenerering*, eller *låg prioritet för ytterligare åtgärder* – där ämnen som strukturellt liknar de kända SVHC-ämnena identifieras (se 5.4.1).

Bristen på data utgör ett av de största hindren för substitution. För de flesta ämnen som utvärderas för SVHC-egenskaper är det första steget att begära in data från registranterna. Som en del av screeningprocessen kan medlemsländerna konsultera expertgrupper för att identifiera vilka data som ska begäras in och vilken som är den bästa teststrategin för detta. Expertgrupperna ger också stöd till medlemsländerna i utvärderingen av den information som genereras för att bestämma om ett ämne uppfyller SVHC-kriterierna eller inte, och om ämnet bör gå in i den formella regleringsprocessen och till exempel föras upp på kandidatlistan (ECHA 2018a).

En annan vanlig strategi för att uppmuntra och påskynda substitution är att föra upp potentiellt farliga ämnen på en särskild lista (Lohse et al. 2003). Att göra sådan ”flaggning” av (misstänkt) farliga ämnen, och samtidigt göra den informationen tillgänglig, skapar incitament för nedströmsanvändare att leta efter alternativ. Listans effektivitet som ett verktyg för substitution beror dock på om de listade ämnena tros komma att bli reglerade eller inte (Løkke 2006).

## **6.9.2 Rekommendationer**

Som stöd till ECHA:s arbete med att adressera grupper av ämnen föreslår vi att de potentiella SVHC-ämnena som identifieras och utvärderas i den gemensamma screeningprocessen och/eller i ECHA:s pågående arbete med att kartlägga alla REACH-registrerade ämnen, offentliggörs och kommuniceras öppet till kemikalieanvändande industri.

Om alla nödvändiga data som behövs för att kunna dra slutsatser om ett ämnes misstänkta egenskaper skickas in till ECHA inom en

viss angiven tidsperiod borde industrin dessutom kunna undvika att dessa ämnen flaggas som misstänkta SVHC-ämnen.

Att på detta sätt tillhandahålla den efterfrågade informationen skulle kunna driva på datagenerering och påskynda processen för att identifiera SVHC-ämnen.

Denna flaggning skulle påminna om medlemsländernas och ECHA:s så kallade ”registry of intentions”, som syftar till att göra intressenter medvetna om ämnen för vilka regulatoriska åtgärder planeras; till exempel vilka ämnen som kommer att förslås till kandidatlistan (ECHA 2019c).

Om det visar sig att ett misstänkt SVHC-ämne har de farliga egenskaperna i fråga, ska ämnet formellt klassificeras som ett SVHC-ämne. Om egenskaperna i stället kan avfärdas, ska flaggningen som misstänkt SVHC-ämne tas bort.

Vi föreslår att flaggningssystemet ingår som en del av processen att identifiera SVHC-ämnen under REACH. I screeningprocessen finns redan ett system etablerat för att identifiera misstänkta SVHC-ämnen genom att identifiera grupper av liknande ämnen. Processen innehåller också system för att vid behov begära in mer information från registranterna för att klargöra egenskaper. Man har bland annat tittat på om och när luftvägs- och hudsensibiliserande ämnen kan betraktas som SVHC (ECHA 2018a). Vi betonar vikten av att även inkludera dessa ämnen i denna process.

Den föreslagna uppgiften skulle passa in i de beskrivna uppgifterna för ECHA enligt REACH artikel 77. Förslaget skulle kunna tas upp i ECHA:s Management Board och/eller CARACAL.

Om flaggningssystemet visar sig fungera bra, skulle det kunna utvidgas inom REACH till att även omfatta kemikalier på begränsningslistan (bilaga XVII). Därmed skulle varje förslag om begränsning för ett specifikt ämne automatiskt behöva ta hänsyn även till övriga ämnen i samma grupp av strukturellt liknande kemikalier.

Vidare skulle också flaggningssystemet kunna utvidgas utanför REACH så att misstänkta SVHC-ämnen även flaggas inom andra lagstiftningar som reglerar deras användning, till exempel kosmetikförordningen och förordningen om material i kontakt med livsmedel. Detta skulle bidra till att komma bort från nuvarande regleringssystem där ämnen och användningar hanteras olika inom ramen för olika lagstiftningar.



Ett system med strukturella varningsflaggor skulle också kunna använda sig av den identifiering och gruppindelning av strukturella kemikalier som föreslås i rekommendation 6.8.

## 6.10 Stärk kraven på riskbedömning av blandningar och gruppering i den kommande översynen av ramdirektivet för vatten

Ramdirektivet för vatten är det mest utvecklade regelsystemet inom EU som behandlar en särskild del av miljön. Ett antal frågeställningar som har anknytning till vårt uppdrag kan aktualiseras i en kommande översyn av ramdirektivet för vatten, till exempel:

- (i) ett krav i ramdirektivet på att beakta kombinationseffekter, att säkerställa att grupper alltid övervägs när prioriterade ämnen identifieras och miljö kvalitetsnormer beslutas,
- (ii) introduktionen av effekt-baserade åtgärder (EBM) i direktivet,
- (iii) koordinering av de två systemen för miljö kvalitetsnormer som tillämpas i direktivet.

Vi rekommenderar följande:

1. Sverige arbetar aktivt i fråga om kombinationseffekter och gruppering när ramdirektivet för vatten ses över. Detta innefattar särskilda bestämmelser om kombinationseffekter i direktivet, en fortsatt utveckling av gruppvis hantering när miljö kvalitetsnormer utarbetas samt införandet av effekt-baserade metoder (EBM).
2. Sverige tar initiativet till en utredning för att närmare studera möjligheten att koordinera EU:s kemikalielagstiftning och vattendirektivet i syfte att förbättra bedömningen av kombinationseffekter och gruppering.

### 6.10.1 Bakgrund

Vi har i kap. 3.7 konstaterat att det samlade regelverket för kemikalier är splittrat i olika lagstiftningar, som fungerar mer eller mindre självständigt och använder olika slags lagstiftningstekniker för att nå målet att skydda hälsa och miljö. Denna brist på samordning och koordinering mellan olika lagstiftningar hämmar vår förmåga att göra fullständiga utvärderingar av de risker som härrör från blandningar. Detta problem blir särskilt påtagligt om det rör sig om kemikalier som regleras i flera olika lagstiftningar. Att uppnå en effektiv gruppering av kemikalier för olika syften försvåras också av den fragmenterade lagstiftningen.

#### *Mer effektbaserad lagstiftning*

Ramdirektivet för vatten är ett exempel på en recipientriktad lagstiftning som främst syftar till att identifiera skadliga effekter i miljön, inklusive hälsoskadliga effekter via miljön. Sådan effektbaserad lagstiftning har som ett mål att övervaka miljön och statusen för människors hälsa.

Denna generella inriktning borde vara möjlig även när det gäller att identifiera och hantera problem som härrör från kemiska blandningar. Åtgärder skulle kunna baseras på ramdirektivet självt, men direktivet kunde också tillhandahålla underlag för tillämpning av andra regler, till exempel REACH, som skulle kunna tänkas vara mer lämpliga och effektiva instrument för åtgärder. Att så långt som möjligt tillämpa lagstiftningar som REACH skulle stämma med målsättningen i EU-fördraget att en förorening i första hand ska åtgärdas vid källan.

En svårighet med effektbaserad eller retrospektiv lagstiftning av detta slag är svårigheten att identifiera de enskilda komponenterna i en kemisk blandning och bedöma i vilken utsträckning var och en av dem bidrar till blandningens giftighet. Det kan vara svårt att etablera ett orsakssamband mellan skadliga effekter och en viss kemikalie. Trots det är denna typ av lagstiftning mycket viktig för att bland annat kunna bedöma om lagstiftningen för enskilda kemikalier verkligen fungerar (ämnes-inriktad och utsläpps-inriktad lagstiftning, se 3.5.1).

Vattendirektivet har till syfte att säkerställa god miljö kvalitet och utgår från det övervakade miljötillståndet, oavsett vilken källan till förorening är. Lagstiftningen är recipient-inriktad och borde i princip kunna identifiera och åtgärda föroreningar orsakade av kemiska blandningar oavsett vilken typ av blandning det rör sig om, även om det är fråga om oavsiktliga blandningar. Dessutom ska en översyn av direktivet ske med början år 2019, vilket innebär en möjlighet att utveckla och ändra lagstiftningen, särskild när det gäller kombinationseffekter.

### *Kommande översyn av vattendirektivet*

Ramdirektivet för vatten täcker både miljö- och hälsoeffekter – när exponering sker via vatten. Det finns också lagstiftning om luftförorening. Och för den marina miljön finns en lagstiftning som liknar vattendirektivet (se kap. 3). En jämförelse kan också göras med allmän lagstiftning som rör hälsoeffekter; främst livsmedelslagen och regler om en god arbetsmiljö. Vi har valt att koncentrera oss på vattendirektivet eftersom det framstår som viktigt att hantera vattenförorening och eftersom en översyn av direktivet är på väg. Ett stort antal rapporter och studier har publicerats som inspel till denna översyn (se till exempel EEA 2018b, Voulvoulis et al. 2017, Brack et al. 2017).

Ett syfte med vattendirektivet är att uppnå och bibehålla god status för vattenområden. För att uppnå detta har ett antal miljö kvalitetsnormer beslutats för individuella ämnen (f.n. 45 ämnen). Listan innehåller många välkända enskilda ämnen (bekämpningsmedel, lösningsmedel m.m.) men också vissa grupper (till exempel PAH, PFOS och derivat, dioxiner, metallföreningar).

Miljö kvalitetsnormerna måste tillämpas av alla medlemsstater och åtgärder måste vidtas om gränsvärden överskrids. Det finns också en kort bevakningslista med ämnen som måste övervakas i miljön. Den nuvarande bevakningslistan innehåller sex enskilda ämnen (antibiotika, bekämpningsmedel, hormoner) men också två grupper av tre antibiotika och fem neonicotinoider (insektsmedel). Utöver detta system med kvalitetsnormer på EU-nivå kan normer bestämmas av medlemsstaterna som avser högsta tillåtna nivå för individuella avrinningsområden (river-basin specific pollutants, RBSPs).

Antalet sådana nationella kvalitetsnormer varierar mycket mellan medlemsstaterna.

De studier som genomförts inför den kommande översynen av vattendirektivet har identifierat ett antal problem som har ett tydligt samband med frågeställningarna i vår rapport – *kombinationseffekter* och *gruppvis hantering av kemikalier*.

Dessa problem kan sammanfattas enligt följande:

- Fokus på ett begränsat antal prioriterade ämnen är otillräckligt för att hantera situationen i dag, där hundratals olika kemikalier kan återfinnas i ytvattenprover, många av dem med okända toxikologiska egenskaper. Kemisk stress i miljön kan inte bedömas med utgångspunkt i ett fåtal individuella ämnen. Att fokusera på ett fåtal ämnen kan leda till att man förbiser växande problem från andra ämnen och effekter från blandningar.
- Vattendirektivet innehåller inte någon skyldighet att göra riskbedömningar av blandningar för kombinationseffekter från flera ämnen. Att bedöma blandningar med toxikologiska enheter och toxikologiska ekvivalensfaktorer (TU och TEF) nämns dock i vägledningsdokumentet (EC 2011b).
- Det saknas länkar mellan observerad ekologisk status och kemisk status för de vattenmiljöer som omfattas.
- Det finns bioanalytiska effektbaserade metoder (EBM) som kan användas som ett komplement till traditionella metoder för att identifiera ämnen och blandningar som behöver prioriteras för åtgärd. Dessa metoder har inte införts i direktivet (Brack et al. 2019).
- Det finns inget tydligt mandat i direktivet att gruppera ämnen när miljökvalitetsnormer utvecklas.

### 6.10.2 Rekommendation

Ett utvecklat vattendirektiv skulle förbättra kemikaliekontrollen och tillhandahålla ett viktigt underlag till andra typer av kemikalielagstiftning. Översynen av ramdirektivet är en möjlighet att modernisera lagstiftningen, vilket tydligt behövs för att ta hänsyn till den vetenskapliga utvecklingen när det gäller att bedöma kemikalie-

risker. Vi förslår att översynen av vattendirektivet behandlas som en prioriterad fråga av Sverige.

### *Inför krav på kombinationseffekter*

De följande förslagen till förbättringar relaterar till ämnet för vår utredning.

Det framstår som nödvändigt att införa ett krav i vattendirektivet att ta hänsyn till kombinationseffekter när riskbedömningar görs och behovet av prioriteringar ska bedömas. Bedömning av blandningar bör ingå när detta är relevant i samband med att miljö kvalitetsnormer utvecklas och för att identifiera normer för avrinningsområden samt bedöma kraven som bör ställas på miljöövervakning. Gruppering bör alltid övervägas för att undvika falsk substitution.

### *Inför effektbaserade åtgärder i direktivet*

Ett problem med den nuvarande utformningen av vattendirektivet när det gäller kemikaliekontroll är inriktningen på ett begränsat antal prioriterade ämnen. Risker är att åtgärder för miljöövervakning och riskhantering prioriteras för dessa ämnen medan vattnet kan innehålla hundratals organiska ämnen, många av dem okända. Prioriteringen av individuella ämnen (miljö kvalitetsnormer för ämnen på EU-nivå respektive nationell nivå) borde därför kompletteras genom införande av effektbaserade åtgärder (EBM) i direktivet, i syfte att etablera gränsvärden/kvalitetsnormer eller som instrument för screening eller för miljöövervakning. Möjligheten att besluta normer baserat på EBM borde införas i lagstiftningen och kompletteras med vägledning. Det verkar finnas en enighet om att ett antal effekter/verkningsmekanismer redan kan hanteras av analyser med EBM: östrogenicitet, mutagenicitet/gentoxicitet, dioxinlika effekter och herbicider. I framtiden kan också neurotoxicitet komma att bedömas med EBM.

Möjligen kan EBM inledningsvis användas för miljöövervakning och som en bas för framtida screening och ett underlag för mer utvecklade riskbedömningar. Bevakningslistan i ramdirektivet är intressant i det sammanhanget. Miljöövervakning är ju som nämnts redan något som behandlas i ramdirektivet.

*Länka samman fler lagstiftningar*

Andra frågor som kan aktualiseras är behovet att koordinera de två systemen för miljö kvalitetsnormer på EU- respektive nationell nivå (EQS och RBSP på engelska).

Det finns en mängd underlagsmaterial i de studier och rapporter som har tagits fram för översynen av ramdirektivet, som kan utgöra en grund för förbättringar på dessa områden. Översynen av direktivet borde vara av stort intresse och ha följdverkningar för andra rättsakter som hanterar kemikaliesäkerhet. Ett utvecklat ramdirektiv kunde tillhandahålla ett viktigt underlag för andra typer av kemikalielagstiftning som inte innehåller effektiva instrument för att bedöma miljöeffekter.

Tydliga länkar borde etableras mellan lagstiftning om miljö-tillståndet, som vattendirektivet, och lagstiftning som begränsar utsläpp av problematiska ämnen eller grupper av ämnen, som REACH, livsmedelsregler och regler om bekämpningsmedel och industriutsläpp.

I policyinriktade rapporter och vetenskapliga studier sägs det ofta att utmaningen med att bedöma kombinationseffekter leder till behovet att koordinera olika typer av kemikalielagstiftning. Men det utvecklas sällan *hur* en sådan typ av återkoppling av information mellan lagstiftningar skulle se ut i praktiken och vilka problem det skulle innebära att utforma regelsystemen. Detsamma kan sägas om behovet av samordning vid bedömningen av grupper av kemikalier. En studie som diskuterade utvecklingen av sådana samordningsåtgärder vore mycket viktig. Den kunde utgöra ett underlag för utvecklingen av vattendirektivet, men skulle också vara av stort allmänt intresse.

## 6.11 Tillsätt en myndighetsövergripande arbetsgrupp för riskbedömning av blandningar

En myndighetsövergripande arbetsgrupp bör tillsättas och ges ett tidsbegränsat uppdrag att utveckla system och processer för samarbeten mellan svenska myndigheter, med syftet att underlätta riskbedömningar av kemiska blandningar.

Ett komplett och vetenskapligt baserad hantering av kumulativ exponering och riskbedömning av kemikalieblandningar är endast möjlig om ansvariga myndigheter samarbetar. Därför föreslår vi följande åtgärder:

- Ge Kemikalieinspektionen (KemI) i uppdrag att inrätta och organisera en svensk myndighetsövergripande arbetsgrupp för riskbedömning av blandningar – Swedish Interagency task force on Mixture risk assessment (SwIM).
- Ge den myndighetsövergripande gruppen i uppdrag att utveckla system och processer som möjliggör data och kunskapsöverföring mellan relevanta regulatoriska processer, med syftet att hantera kemikalieblandningar nationellt.
- Tillse att arbetsgruppen ges tillräckligt med resurser för att kunna utföra en sådan komplex uppgift, samt sätt en tydlig tidsram för genomförandet.
- En motsvarande grupp behövs även på EU-nivå, och den svenska regeringen bör aktivt arbeta för att en sådan grupp bildas. Den kunskap och de erfarenheter som den svenska arbetsgruppen genererar kan användas som underlag för att driva en utveckling även på EU-nivå.

### 6.11.1 Bakgrund

Som tidigare beskrivits är reglerna för kemikalier i huvudsak harmoniserade på EU-nivå. Reglerna, som finns i ett betydande antal lagstiftningar, täcker olika typer av ämnen och användningsområden, och ser olika ut beroende på vilka exponeringar och risker som generellt förutses; Därför skiljer sig också prioriteringar, datakrav,

riskbedömningsprocesser, målsättningar och fördelning av arbete och ansvar.

Dessutom regleras vissa frågor på EU-nivå medan andra hanteras av nationella regler, och det finns även ansvariga myndigheter både inom EU och på nationell nivå.

Trots denna synbarligen splittrade organisation pågår inga systematiska ansträngningar för att integrera och harmonisera krav och processer – varken på EU-nivå eller nationellt.

Denna brist på koordinering har påpekats flera gånger. Redan år 2012, föreslog Kommissionen att det skulle skapas en så kallad *ad hoc*-grupp för samarbete mellan EFSA, ECHA, EMEA and EEA, med syftet att samordna processer i olika lagstiftningar och underlätta riskbedömningar av prioriterade blandningar. Detta förslag har ännu inte genomförts.

Icke desto mindre sker samarbeten på EU-nivå. Ett exempel är mellan ECHA och EFSA, som båda berörs av klassificerings- och märkningsreglerna (CLP). Ett nyligt exempel är EFSA:s utvärdering av ftalater enligt reglerna för material som kommer i kontakt med livsmedel. I samband med detta uppmanades EFSA av DG SANTE att samarbeta med ECHA och ta hänsyn till beslut som fattats inom REACH för samma ämnen. Därutöver pågår även ett samarbete mellan ECHA, EFSA och intresserade medlemsstater om hanteringen av kemikalien bisfenol S.

Men bortsett från dessa exempel saknas breda och formella processer för samordning mellan olika delar av regelverket. Därmed finns det en uppenbar risk att frågeställningar och åtgärder kan hamna mellan stolarna, eller att onödigt dubbelarbete görs.

De befintliga exemplen på samarbeten har hittills framför allt begränsats till frågor om enskilda ämnen eller grupper av ämnen. Liknande samordningsaktiviteter behövs även för bredare och mer allmänna frågor, såsom kumulativ exponering och hantering av blandningar. ECHA och EFSA har identifierat detta som ett område som bör utvecklas och de har också inlett en dialog för att hitta nya arbetssätt som kan underlätta kommunikation och informationsutbyte med syftet att undvika dubbelarbete och inkohenser (Jack de Bruijn, ECHA, muntlig information).



### 6.11.2 Rekommendationer

Vi föreslår att en myndighetsövergripande arbetsgrupp inrättas, som ges ett specifikt uppdrag att utveckla system och processer för data och kunskapsutbyte mellan relevanta lagstiftningar och myndigheter nationellt, för att möjliggöra riskbedömning av blandningar.

Denna grupp skulle kunna arbeta med flera av förslagen som presenteras i denna rapport, men nedan föreslår vi tre prioriterade områden:

- *Identifiera kemikalier som regleras av flera lagstiftningar och gör en riskbedömning av den samlade exponeringen.* Arbetsgruppen ska identifiera kemikalier som regleras av flera lagstiftningar, sammanställa användnings- och exponeringsdata för dessa och bedöma riskerna med aggregerad och kumulativ exponering.
- *Identifiera prioriterade exponeringsscenarier för riskbedömning av blandningar.* Exempel på sådana prioriterade scenarier är kombinationer av kemikalier identifierade i humant blod och i urin, kemikalier som avges från varor och material till inomhusluft eller kemikalier som avges från leksaker.
- *Bidra till att utforma, övervaka och utvärdera långtidsstudier om kumulativ exponering och risker.* Arbetsgruppen bör bidra till att designa övervakningsprogram och forskningsprojekt med syftet att genomföra långsiktiga undersökningar om kumulativa exponeringar och risker. Detta bör samordnas med de befintliga nationella övervakningsprogrammen, inklusive den hälsorelaterade miljöövervakningen (HÄMI). En översyn av svensk miljöövervakning pågår (SOU 2019:22), så det är just nu ett bra tillfälle att introducera analyser av kumulativ exponering och effekter av blandningar.

KemI har ett övergripande ansvar för kemikaliekontrollen i Sverige samt ansvar för samarbete inom EU och mellan nationella myndigheter. Därutöver finns SamTox, som är ett organ för samarbete mellan svenska myndigheter. SamTox inrättades 2016 som en samordningsgrupp för att förenkla överföring av kunskap och information mellan myndigheter<sup>21</sup>. Generaldirektören för KemI är ordförande för SamTox.

---

<sup>21</sup> [www.kemi.se/en/about-us/organisation/the-coordination-group-for-new-and-emerging-chemical-threats-samtox](http://www.kemi.se/en/about-us/organisation/the-coordination-group-for-new-and-emerging-chemical-threats-samtox)

SamTox har en stödfunktion i Toxikologiska Rådet, som består av representanter från svenska myndigheter och forskare från relevanta discipliner. Syftet med Toxikologiska Rådet är att förbättra övervakningen och användningen av vetenskaplig information för att identifiera nya, såväl som kända, men otillräckligt hanterade risker. Kumulativ exponering för kemikalier kan ses som en känd, men otillräckligt hanterad risk och skulle därför passa in i Toxikologiska Rådets och SamTox uppdrag.

Vi föreslår att KemI ges i uppdrag att inrätta arbetsgruppen och hitta en organisationsstruktur för denna. Uppdraget inkluderar en analys av vilka myndigheter och annan expertis som bör ingå. En viktig aspekt är till exempel att vetenskaplig expertis inkluderas.

Att göra SamTox till värd för arbetsgruppen är ett alternativ som kan övervägas, men oavsett vilken organisation man väljer krävs det att arbetsgruppen får ett tydligt ansvar och mandat i kombination med tillräckliga medel och en tidplan för att genomföra de identifierade åtgärderna och rapportera resultaten.

Inrättandet av ett motsvarande organ är nödvändigt också på EU-nivå, mellan till exempel EFSA, ECHA, EMEA och EEA, i likhet med vad som föreslogs av Kommissionen redan 2012. Den svenska regeringen bör aktivt arbeta för en sådan utveckling. Ett svenskt nationellt initiativ med fokus på riskbedömning av blandningar kan generera viktiga erfarenheter och kunskap som i sin tur kan bana väg för utvecklingen på EU-nivå.

Nyligen föreslog den franska myndigheten för livsmedel, miljö och arbetsmiljö (ANSES) ett nytt europeiskt toxikologiprogram: EU-TP. Målet med EU-TP skulle vara

att finansiera utveckling, genomförande och tillämpning av toxikologiska studier för att generera data (mekanistiska, in vitro och in vivo data) av intresse för folkhälsan.

Tanken är vidare att nya problem såsom bedömning och hantering av oavsiktliga kemikalieblandningar och grupperingsstrategier bör hanteras inom denna föreslagna konstellation (Anon 2019). EU-TP-förslaget är i en tidig fas, men Sverige deltar i utvecklingen.

## 7 Konsekvensanalys

Utredningens rekommendationer syftar till att förbättra bedömningen och hanteringen av kemikalier i grupper och minska riskerna från kombinerade exponeringar för flera ämnen. Rekommendationerna är främst inriktade på att förbättra regler och praxis på europeisk nivå eftersom kemikaliehantering är ett starkt harmoniserat politikområde inom EU. En detaljerad bedömning av effekterna av dessa regler och praxis kan endast göras när beslut ska fattas om konkreta förslag eller rättsakter.

En samlad bedömning av effekterna av rekommendationerna presenteras i avsnitt 7.1. En redogörelse för effekterna av specifika rekommendationer med potentiellt stora effekter på den offentliga och privata sektorn ingår i avsnitt 7.2. Avsnitt 7.3 beskriver andra konsekvenser och i avsnitt 7.4 diskuteras finansieringen av rekommendationerna. Det sista avsnittet diskuterar alternativa handlingsvägar.

### 7.1 Sammanfattande bedömning

#### *Motivation för offentligt åtagande*

Den bristfälliga hanteringen av kombinationseffekter i kemisk riskbedömning leder till exponering av kemiska ämnen som har negativa effekter på hälsa och miljö (se kapitel 2). Detta ger upphov till ekonomiska kostnader som inte fullt ut belastar de företag som producerar, tillverkar eller importerar kemikalier till den svenska och europeiska marknaden. Dessa externa effekter representerar marknadsmisslyckanden som motiverar ytterligare reglering (Hammar och Drake (2007)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Förekomsten av externa effekter motiverar inte nödvändigtvis ett offentligt åtagande. I vissa fall kan aktörer på en marknad nå fram till en förhandlad lösning där förorenaren kompenserar de som drabbas av föroreningar. När det gäller kombinationseffekter från blandningar av kemikalier skulle dock stora transaktionskostnader sannolikt omöjliggöra en förhandlad lösning.

Ytterligare åtgärder motiveras också av försiktighetsprincipen som är en viktig pelare i den europeiska miljöpolitiken. Försiktighetsprincipen anger att om det finns en risk för allvarlig eller oåterkallelig skada på miljön eller människors hälsa, bör inte brist på vetenskapliga bevis användas som en ursäkt för att skjuta upp kostnadseffektiva åtgärder för att förhindra miljöförstöring. Det är i allmänhet mer kostnadseffektivt att förhindra kemisk förorening jämfört med att åtgärda effekterna av föroreningar i ett senare skede (EEA 2013).

*Rekommendationerna bidrar till att uppnå viktiga hälso- och miljömål samt de globala målen för hållbar utveckling*

Genomförandet av utredningens rekommendationer bidrar till att uppnå det svenska generationsmålet<sup>2</sup>, målet om en giftfri miljö liksom flera andra miljö kvalitetsmål. Genomförandet av rekommendationerna bidrar även till att uppnå det övergripande målet för folkhälsan i Sverige, att skapa samhällliga förutsättningar för en god och jämlik hälsa i hela befolkningen och sluta de påverkbara hälsoklyftorna inom en generation. På europeisk nivå, bidrar rekommendationerna till en hög skyddsnivå för miljön och människors hälsa, i enlighet med artikel 191 i fördraget om upprättandet av Europeiska unionen och det sjunde miljöhandlingsprogrammet.

Dessutom skulle genomförandet av rekommendationerna bidra till att uppnå de åtta globala mål för hållbar utveckling som har tydliga kopplingar till en giftfri miljö: säkra livsmedel och hållbart jordbruk (mål 2), god hälsa (mål 3), rent vatten (mål 6), säker arbetsmiljö (mål 8), hållbara städer (mål 11), hållbara konsumtions och produktionsmönster (mål 12) samt skydd av ekosystem och biologisk mångfald (mål 14 och 15) (KEMI 2016).

*Nytta och kostnader för att genomföra rekommendationerna*

I princip bör nyttan för samhället med att genomföra rekommendationerna jämföras med dess kostnader. En sådan jämförelse kompliceras dock av brist på data och betydande osäkerhet.

---

<sup>2</sup> Det övergripande målet för miljöpolitiken är att till nästa generation lämna över ett samhälle där de stora miljöproblemen är lösta, utan att orsaka ökade miljö- och hälsoproblem utanför Sveriges gränser.

Nyligen genomförda utvärderingar av den europeiska kemikalieförordningen REACH – som inte beaktar risker med kombinationseffekter – tyder på att nyttan med nuvarande kemikalielagstiftning uppväger kostnaderna med bred marginal. Exempelvis drar Europeiska kommissionens senaste utvärdering, REACH REFIT, slutsatsen att ”kostnaderna verkar vara motiverade av nyttan”<sup>3</sup> men att de begränsade tillgängliga uppgifterna om kostnader och nytta gör en robust statistisk jämförelse omöjlig (EC 2018d). En utvärdering av kostnader och nytta relaterade till de första 18 begränsningsförslagen i REACH fann att den uppskattade årliga kostnaden för begränsningarna är mer än 170 miljoner euro per år, medan nyttan uppgår till 380 miljoner euro per år (ECHA, 2016). En studie på uppdrag av Europeiska kommissionen drar slutsatsen att den kumulativa hälso- och miljömässiga nyttan med den europeiska lagstiftningen om kemikalier under de senaste 50 åren sannolikt uppgår till tiotals miljarder euro per år (EC 2017c). Samma studie framhåller att det bara var möjligt att kvantifiera och prissätta en delmängd av nyttan i form av minskade sjukdomar och miljöproblem, främst på grund av en brist på tillgängliga uppgifter.

De refererade studierna är behäftade med betydande osäkerheter trots att kombinationseffekter inte inkluderats. Att jämföra kostnader och nyttor med rekommendationer för att reglera kemiska blandningar är ännu mer utmanande, på grund av ökade mängder data som måste beaktas och de större osäkerheter som är involverade (se kapitel 4). Brist på data och tillhörande osäkerheter bör dock inte tolkas som att hälso- och miljökostnaderna är låga. Snarare finns det växande bevis för att kemiska föroreningar innebär större hälso- och miljökostnader än vad som tidigare dokumenterats (Grandjean och Bellanger 2017, Landrigan et al. 2017). Exempelvis visar nyligen genomförda studier utförda på uppdrag av nordiska ministerrådet att hälso- och miljökostnaderna för diffus och utbredd förorening från blandningar av PFAS (per- och polyfluoralkylämnena) är mycket stora (Goldenman et al. 2019). Ett växande antal studier visar på stora hälso-kostnader kopplade till blandningar av kemikalier med hormonstörande

---

<sup>3</sup> De viktigaste direkta kostnaderna som uppkommit med REACH bedömdes vara förknippade med registrering och kommunikation av information längs leverantörskedjan. Dessa kostnader uppskattades till 2,3–2,6 miljarder euro för de två första registreringsfristerna. Den uppskattade potentiella nyttan av REACH för människors hälsa och miljön beräknades ligga i storleksordningen 100 miljarder euro under en tidsperiod på 25–30 år.

egenskaper (Olsson, 2014; Trasande et al., 2015). I forskningsprojektet ”EDC-MixRisk”<sup>4</sup> under det europeiska forskningsprogrammet Horizon 2020 drogs slutsatsen att nuvarande regleringar systematiskt underskattar hälsorisker kopplade till exponering för blandningar av hormonstörande ämnen. Dessutom finns det starka indikationer på att blandningar av kemikalier påverkar den biologiska mångfalden i europeiska vattendrag, med taxonomiska förluster upp till 42 procent (Beketov et al. 2013). Endast 38 procent av övervakade sjöar, floder och andra ytvattenförekomster i Europa har god kemisk status (EEB 2018b). Minskningen av insektspopulationer som observerats i Europa är också sannolikt förknippad med exponering för flera bekämpningsmedel (UNEP 2019b).

Den samhällsekonomiska nyttan av att genomföra utredningens rekommendationer utgörs av de minskade hälso- och miljökostnader som blir följden av minskad exponering för blandningar av kemikalier. Barn och andra grupper som är särskilt utsatta för kemisk förorening skulle gynnas mest. Eftersom effekterna från kemikalieexponering under fosterlivet och barndomen ofta manifesteras först senare i livet, kommer flera stora fördelar av att genomföra rekommendationerna vara långsiktiga. Ur ett samhällsperspektiv är åtgärder som skyddar barns hälsa särskilt kostnadseffektiva eftersom kostnader från ökad sjukdom, sjukhusvård och minskad produktivitet kan undvikas över en lång tidsperiod. Utöver det förbättrade skyddet för människors hälsa från exponering av blandningar av kemikalier kommer implementering av utredningens rekommendationer att bidra till att upprätthålla och återställa fungerande ekosystem och olika ekosystemtjänster.

De samhällsekonomiska kostnaderna för att genomföra rekommendationerna kan delas upp i direkta och indirekta kostnader. De direkta kostnaderna består av ytterligare administrativa kostnader för myndigheter i förhållande till lagstiftningsändringar, nya politiska ramverk, databaser och övervakningsprogram. De direkta kostnaderna för industrin är huvudsakligen relaterade till rapportering av information för riskbedömning av kemikalieblandningar och för gruppering av ämnen. I linje med principen om att förorenaren betalar, föreslår vi att de nya kostnader som uppstår för myndigheter bör finansieras via avgifter som industrin betalar.

---

<sup>4</sup> <https://edcmixrisk.ki.se>

De indirekta samhällsekonomiska kostnaderna är mer långsiktiga och innefattar rekommendationernas effekter på industrins konkurrenskraft och konsumentpriser. Dessa indirekta kostnader beror till stor del på tillgången på relevanta substitut till de kemikalier som är berörda samt på graden av innovation.

Det finns en växande empirisk litteratur om miljöregleringars effekter på konkurrenskraften. I en ny litteraturöversikt finner Dechezleprêtre och Sato (2017) å ena sidan endast svagt stöd för hypotesen att miljöregler har haft en stor negativ inverkan på konkurrenskraften. Att gå före i genomförandet av en ambitiös miljöpolitik kan leda till små negativa effekter på handel, sysselsättning, tillväxt och produktivitet på kort sikt, i synnerhet i förorenings- och energiintensiva sektorer. Emellertid är omfattningen av dessa effekter liten jämfört med andra faktorer som styr handelsflöden och investeringslokalisering, såsom transportkostnader, närhet till viktiga marknader, arbetskraftens kvalitet och tillgänglighet till råvaror. Å andra sidan finns det också bara bristfälligt empiriskt stöd för att miljöregleringar har haft stora positiva effekter på konkurrenskraften – den så kallade "Porter-hypotesen" (Dechezleprêtre och Sato 2017). Dock finns ett flertal studier som visare att miljöregleringar bidrar till innovation, till exempel genom att ökade resurser investeras i FoU (Ambec et al. 2013, Dechezleprêtre och Sato 2017).

Slutsatserna från REACH REFIT-utvärderingen om effekter på konkurrenskraft och innovation efter de första 10 åren med REACH bekräftar till stor del ovannämnda empiriska litteratur om miljöreglering och konkurrenskraft. Utvärderingen finner vissa bevis på ökad innovation inom kemikalieindustrin, men det är svårt att säga om detta beror på REACH eller inte. Utvärderingen hittar inga stora positiva eller negativa effekter på konkurrenskraften hos den europeiska kemikalieindustrin som specifikt kan kopplas till REACH. Behovet av fortsatt stöd till små och medelstora företag, för att förstå och följa REACH-förordningen, betonas dock EC 2018d).

### *Sammanfattande bedömning*

Utredningens rekommendationer tar upp viktiga brister i kemikaliepolitiken. Genomförandet av rekommendationerna bedöms vara ett kostnadseffektivt sätt att proaktivt hantera allvarliga miljö- och hälso-

problem jämfört med åtgärda konsekvenserna av kemisk förorening i ett senare skede. I likhet med genomförandet av REACH, den mest ambitiösa kemikalieregleringen i världen, bedöms genomförandet av rekommendationerna inte avsevärt påverka industrins konkurrenskraft vare sig i Sverige eller Europa.

En detaljerad bedömning av nyttan och kostnaderna för samhället, inklusive effekter på små och medelstora företag samt utsatta grupper, bör göras när konkreta lagstiftningsförslag läggs fram.

Betydande osäkerheter till trots, tyder tillgängliga bevis på att nyttan med genomförandet av utredningens rekommendationer uppväger kostnaderna. Men fördelningen av kostnader och nytta över tid kräver att beslutsfattarna har ett långsiktigt perspektiv. Flera av kostnaderna för att förbättra den kemiska riskhanteringen är påtagliga på kort sikt, medan många av fördelarna är långsiktiga.

## 7.2 Effekter av specifika rekommendationer

Flera av utredningens rekommendationer fokuserar på att ändra befintlig kemikalielagstiftning eller skapa ny lagstiftning på EU-nivå (rekommendationer 6.1–6.3, 6.7–6.8 och 6.10). Dessa rekommendationer kan få stora effekter när de implementeras. En detaljerad bedömning av dessa effekter kan dock först göras när det finns konkreta förslag till lagstiftningsändringar.

I detta avsnitt fokuserar vi på de fem rekommendationer med de potentiellt mest påtagliga effekterna för svenska och europeiska myndigheter samt för den privata sektorn.

### 7.2.1 En databas om användning och utsläpp av kemikalier (se 6.4)

Kostnaden för att utveckla och underhålla en nationell och europeisk databas över användning och utsläpp av alla kemikalier beror på kraven som anges i tillhörande förordningar.

Baserat på uppskattningar av kostnaderna för befintliga europeiska databaser hos ECHA och JRC<sup>5</sup> och genom att lägga till ungefärliga kostnader för en utökning för att inkludera information om använd-

---

<sup>5</sup> ECHA:s REACH-databas samt informationsplattformen för kemisk övervakning (IPCHEM) vid Europeiska kommissionens gemensamma forskningscenter (Joint research centre).



ning och exponering av kemikalier, uppskattas kostnaden för att utveckla den föreslagna databasen på europeisk nivå till cirka 15 miljoner kronor per år under en femårsperiod. Kostnaden för att därefter hantera databasen beräknas till cirka 3–4 miljoner kronor per år<sup>6</sup>. Dessa kostnadsuppskattningar avser kostnader på ECHA och JRC, kostnader för ytterligare insamling av data i olika medlemsländer ingår inte. Ytterligare information om dessa kostnader skulle samlas in i den föreslagna pilotstudien.

Kostnaden för att genomföra den föreslagna pilotstudien gällande sammanlagd exponering och risker för (ett urval av) kemikalier som omfattas av flera olika lagar skulle täckas av den föreslagna budgeten för SwIM (se 6.11 och 7.3). Pilotstudien skulle också bidra till att definiera omfattning, innehåll och budget för de föreslagna databaserna på nationell och europeisk nivå.

### **7.2.2 Upprätta ett forskningsprogram för verkliga exponeringsmönster för kemiska blandningar (Rek. 6.5)**

De föreslagna forskningsprogrammen om kombinerad exponering för flera kemikalier kan bekostas antingen genom att utvidga nationella och europeiska forskningsfonder eller genom att prioritera dessa studier inom befintliga forskningsfonder.

Den föreslagna forskningen skulle bygga vidare på de metoder och resultat som utvecklats i nya forskningsprogram om risker med kemikalieblandningar<sup>7</sup> (för en översikt, se Bopp et al. 2018). EU-finansieringen för dessa 4–5-åriga forskningsprogram varierar mellan 20 och 100 miljoner kronor per år. Baserat på dessa erfarenheter uppskattar vi kostnaden för ett europeiskt långsiktigt forskningsprogram för kombinerade exponeringar för flera kemikalier från olika källor till cirka 200 miljoner kronor, eller 20 miljoner kronor per år under en tioårsperiod.

Vi beräknar kostnaden för att upprätta ett nationellt långsiktigt forskningsprogram om kombinerade exponeringar för flera kemikalier från olika källor till cirka 100 miljoner kronor, eller 10 miljoner kronor per år under en tioårsperiod.

---

<sup>6</sup> Baserat på information från ECHA och JRC. De uppskattade kostnaderna för att utveckla databasen baseras på ECHA:s kostnader för att utveckla andra databaser. För att underhålla och uppdatera databasen skulle det behövas 3–4 heltidsanställda.

<sup>7</sup> Till exempel EDC-MixRisk, EuroMix, EUToxRisk, HBM4EU and SOLUTIONS.

### 7.2.3 Inför en *allocation factor* för att hantera riskerna med kemiska blandningar (rek. 6.6)

Att införa en *allocation factor* på 10 procent för alla kemikalier skulle passa väl in i strukturen för den nuvarande kemikalieregleringen i EU och skulle direkt minska de tillåtna exponeringsnivåerna och därmed riskerna. Implementering av en *allocation factor* bedöms få betydande konsekvenser för användningen av kemikalier i EU. Eftersom data om exponering och användningsvolym är ofullständiga finns det stora osäkerheter om hur många av kemikalierna på den europeiska marknaden som har en riskkvot mellan 0,1 och 1, dvs som skulle klassificeras som kandidater för substitution. Med tanke på denna osäkerhet föreslår vi att en *allocation factor* gradvis införs i de olika kemikalielagstiftningarna i Europa. En adekvat övergångsperiod bör införas för att ge industrin och andra aktörer tid att anpassa sig till de nya kraven.

För att möjliggöra ökad användningsvolym i framtiden har tillverkare och importörer av industrikemikalier sannolikt registrerat de maximala produktionsvolymerna för vilka tillgängliga (eko)toxikologiska data fortfarande gör det möjligt att visa säker användning. Detta innebär att användningsvolymerna rapporterade under REACH kan vara betydligt högre än de faktiska användningsvolymerna. Som ett resultat av detta är en sannolik konsekvens av införandet av en *allocation factor* en översyn av användningsvolymerna rapporterade under REACH för kemikalier med en riskkvot mellan 0,1 och 1. Att införa en *allocation factor* skulle kräva att kemisk industri rapporterar realistiska produktions- och importvolym och förfinar sina riskbedömningar i enlighet därmed. Denna information skulle i sin tur hjälpa europeiska myndigheter att bättre förstå typiska exponeringssituationer för människor och miljö. På sikt kan detta också göra det möjligt att mer exakt uppskatta storleken på en *allocation factor* (eller olika *allocation factors* för olika miljöområden och människors hälsa).

En *allocation factor* skulle troligtvis ha den starkaste inverkan på jordbrukssektorn eftersom många av växtskyddsmedlen har riskkvoter nära 1. Som en del av vår undersökning bad vi den svenska kemikaliemyndigheten att göra en preliminär bedömning av den andelen växtskyddsmedel som för närvarande används i Sverige som skulle hamna med riskkvoter under eller över 0,1 om en *allocation factor* på 10 infördes. Kemikalieinspektionen drog slutsatsen att

endast några få procent av de växtskyddsmedel som för närvarande används i Sverige skulle ha riskkvoter under 0,1. Lite mindre än hälften av ämnena skulle sannolikt kunna uppnå riskkvoter under 0,1 baserat på ytterligare tester. För drygt hälften av de växtskyddsmedel som för närvarande finns på marknaden skulle det inte vara möjligt att minska riskkvoten till under 0,1, inte ens med ytterligare tester. Dessa ämnen skulle flaggas som kandidater för substitution.

Den europeiska förordningen om växtskyddsmedel möjliggör fortsatt användning av ämnen som har identifierats som substitutionskandidater under en viss tidsperiod tills substitut finns tillgängliga. En liknande procedur kan tillämpas för de ämnen som skulle ha riskkvoter över 0,1. Genom att tillåta fortsatt användning av dessa ämnen under den nuvarande godkännandeperioden för ett specifikt växtskyddsmedel skulle det säkerställas att ett tillräckligt antal bekämpningsmedel kvarstår på marknaden. Samtidigt skulle tester och teknisk utveckling stimuleras, vilket skulle minska riskerna på lång sikt.

Införandet av en *allocation factor* skulle medföra kostnader för producenter och importörer av kemikalier för rapportering av ytterligare information, ytterligare tester, riskhanteringsåtgärder och teknisk utveckling. Kostnader för användare av bekämpningsmedel och andra kemiska ämnen beror på tillgången på relevanta substitut och graden av innovation. Baserat på analyser av kostnader och nyttor med att genomföra REACH är det troligt att dessa kostnader skulle vara betydligt mindre än nyttan med att införa en *allocation factor*.

Genomförandet av rekommendationen skulle innebära nya arbetsuppgifter för behöriga myndigheter i Europa (främst ECHA, EFSA och EMA) såväl som för branschen. Industrin skulle behöva ta hänsyn till faktorn när den ansöker om marknadsgodkännande och skulle behöva se över och kanske förbättra befintliga riskbedömningar. Myndigheterna måste ta hänsyn till allokeringfaktorn i sina riskbedömningsförfaranden och kan, baserat på analys av uppgifter om ämnesanvändning och samsexponeringsmönster, precisera storleken på en *allocation factor* (eller flera *allocation factors* om bättre data tillåter olika faktorer i olika situationer). Nationella behöriga myndigheter förväntas spela en viktig roll i detta arbete. Det kommer också att finnas ett ökat behov av samordning mellan myndigheter i genomförandet och preciseringen av en *allocation factor*. För att mer exakt uppskatta effekterna på myndigheter och den privata sektorn av att införa en *allocation factor* föreslår vi att en pilotstudie genomförs av

den föreslagna myndighetsövergripande arbetsgruppen (rekommendation 6.11).

#### **7.2.4 Upprätta ett system för att flagga kemikalier som misstänkt farliga ämnen (SVHC) inom REACH baserat på gruppvis bedömning och read-across (rek. 6.9)**

Det är för närvarande okänt hur många kemikalier som skulle flaggas som misstänkt särskilt farliga ämnen (SVHC) baserat på gruppvis bedömning och read-across. REACH-förordningens kandidat-förteckning över särskilt farliga ämnen innehåller för närvarande (Aug. 2019) 201 kemikalier. Baserat på REACH-förordningens kriterier för identifiering av särskilt farliga ämnen har det internationella kemikaliesekretariatet (ChemSec) utvecklat en lista – ”SIN<sup>8</sup> List” – som innehåller 919 kemikalier. De flesta av dessa tillhör en eller flera av 31 grupper av strukturellt liknande kemikalier. Det är troligt att ett betydligt större antal kemikalier skulle flaggas som misstänkta särskilt farliga ämnen om och när utredningens rekommendation genomförs.

Detta skulle sannolikt medföra ökade kostnader för tester och rapportering för producenter och importörer av flaggade ämnen. De berörda företagen skulle behöva tillhandahålla de uppgifter som behövs för en fullständig bedömning av de substansegenskaper som gav upphov till flaggningen. För kemikalier med stor produktion eller användning bör mycket av denna information redan ingå i REACH-registreringsunderlaget. Dock kan ytterligare information behövas om de registrerade uppgifterna bedöms vara av otillräcklig kvalitet eller om de tester som genomförts i samband med registreringen av ämnet inte är tillräckliga för att visa att det inte bör flaggas som ett särskilt farligt ämne.

Rekommendationen kommer sannolikt leda till marknadsfördelar för producenter av kemikalier som inte flaggas som misstänkt särskilt farliga ämnen. Genomförandet av rekommendationen kan också leda till färre fall av falsk substitution, eftersom det skulle vara lättare att identifiera skadliga ämnen på ett tidigt stadium.

---

<sup>8</sup> SIN står för ”Substitute It Now”.

### **7.2.5 Tillsätt en myndighetsövergripande arbetsgrupp för riskbedömning av blandningar (rek. 6.11)**

Vi föreslår att den föreslagna myndighetsövergripande arbetsgruppen tilldelas en budget på 10 miljoner kronor per år, vilket motsvarar det svenska klimatpolitiska rådets budget. Detta skulle möjliggöra ett litet sekretariat och medel för mindre utredningar.

## **7.3 Andra konsekvenser**

I enlighet med kommittéförordningen (1998: 1474) analyserades konsekvenserna av de föreslagna rekommendationerna på jämställdhet, brottslighet, sysselsättning, integration samt lokala och regionala förvaltningar. Utredningen förutser inga betydande konsekvenser för dessa aspekter eller organisationer.

Kommittéförordningen specificerar också att en miljöbedömning ska göras. Vi förutser inte någon betydande negativ miljöpåverkan kopplad till rekommendationerna. Däremot skulle genomförandet av de beskrivna rekommendationerna ha betydande positiva långsiktiga effekter på ekosystem och människors hälsa genom att minska den totala exponeringen från kemikalier.

## **7.4 Finansiering av rekommendationerna**

Genomförandet av rekommendationerna kommer generellt att medföra ökade och delvis nya arbetsuppgifter för Kemikalieinspektionen, ECHA, EFSA och andra relevanta myndigheter. Förutom arbetet med att analysera och utforma förslag kommer myndigheterna att behöva utöka kontakterna med EU:s institutioner och andra medlemsländer för att diskutera och söka stöd för förslag. Utökade samarbeten kommer också att behövas mellan myndigheter och forskarsamhället, icke-statliga organisationer, branschorgan och företag. Att hantera dessa nya arbetsuppgifter kan till viss del vara möjligt genom omfördelning av befintliga resurser, men ytterligare resurser kommer också att behövas. Ytterligare analytisk och samordnande kapacitet kommer att skapas genom den föreslagna myndighetsövergripande arbetsgruppen för riskbedömning av blandningar.

Det resurstillskott som Kemikalieinspektionen behöver för att kunna svara upp mot en ambitionshöjning gällande kombinations-effekter och gruppvis hantering av kemikalier bör analyseras som en del av myndighetens arbete med den årliga budgetplanen (KEMI 2018b). I detta arbete bör en analys av kostnaderna för att utöka det nationella produktregistret med information om användningsområden och exponering samt andra uppgifter som följer av våra rekommendationer ingå.

Den europeiska kemikaliepolitiken följer principen om att förorenaren betalar och lägger ansvaret på industrin att hantera riskerna från kemikalier och tillhandahålla säkerhetsinformation om de ämnen den tillverkar, använder eller sätter på marknaden (se kapitel 3). För REACH-kemikalier med en användning som överstiger 1 ton per år, måste tillverkare och importörer samla in och registrera information som garanterar säker hantering. Utan att tillhandahålla denna information är det inte möjligt att tillverka, importera eller släppa ut kemiska ämnen på marknaden ("No data no market").

I överensstämmelse med principen om att förorenaren betalar bör kostnaderna för kombinationseffekter och gruppvis hantering av kemikalier betalas av de aktörer som orsakar dessa kostnader. Detta inkluderar merkostnaderna för myndigheter för att utveckla och underhålla den rekommenderade databasen för användning och utsläpp av kemikalier samt kostnaderna för att genomföra kumulativa riskbedömningar och för att gruppera kemikalier. En separat utredning av en reviderad avgiftsstruktur för kemikaliehantering som täcker kostnaderna för att administrera ett hållbart system för kemikaliehantering i Europa samt skapa incitament för att substituera särskilt farliga ämnen bör tillsättas.

## 7.5 Alternativa handlingsvägar

Utredningens rekommendationer inkluderar alternativa åtgärder, eftersom de sträcker sig från konkreta åtgärder som kan genomföras på kort sikt (till exempel en *allocation factor* och en arbetsgrupp-grupp) till mål på medellång sikt, såsom upprättande av forskningsprogram eller ändring av befintlig lagstiftning. Utredningen innehåller även mer långsiktiga mål såsom att skapa ett nytt regelverk för bättre

skydd av människors hälsa från kumulativ exponering för kemikalier och andra stressfaktorer.

Flera rekommendationer syftar till att generera mer och förbättrade data och göra dem offentligt tillgängliga, vilket skulle underlätta bedömningen och hanteringen av kombinationseffekter. Detta är viktigt för att skapa ett hållbart system för kemikaliehantering på sikt.

Eftersom vi inte kan vänta med att ta itu med problemen som är förknippade med kemisk exponering från flera källor tills vi har genererat denna förbättrade information, rekommenderar vi också flaggning av misstänkt särskilt farliga ämnen och att en *allocation factor* införs. Dessa rekommendationer skulle direkt minska exponeringen för farliga kemikalier och därmed risker på kort och medellång sikt.

Vi rekommenderar också en dubbel strategi för åtgärder på nationell och europeisk nivå. Eftersom ansvaret för kemikalielagstiftningen delas mellan EU-kommissionen, EU-parlamentet och medlemsstaterna, rekommenderar vi att man hanterar de flesta av de identifierade problemen med åtgärder både på EU-nivå och på nationell svensk nivå. De rekommenderade nationella aktiviteterna kommer att generera erfarenheter och exempel som kan ge Sverige en framträdande position i förhandlingar på EU-nivå.





## 8 Intressentdialoger

Dialoger med intressenter inleddes i ett tidigt skede av utredningen och vi har fortsatt att kommunicera vårt arbete under hela tiden som utredningen pågått. Vi är mycket tacksamma för de många och konstruktiva förslag vi fått till kompletteringar, ändringar och förbättringar av texten. Dessa har varit till stor hjälp och substantiellt bidragit till att förtydliga våra förslag och vässa våra argument.

En lista med avnämare som vi varit i kontakt med samt en mycket kort sammanfattning av ett urval av synpunkter som vi fått följer nedan.

### *Kort översikt av synpunkter*

De flesta kommentarer som vi fått om de rekommendationer som handlar om blandningar har varit mycket positiva. Våra förslag välkomnas och det har framförts många idéer och åsikter om hur de bör utvecklas i mer detalj som en uppföljning av detta betänkande.

Vissa intressenter ifrågasatte dock relevansen i vårt uppdrag. De uttryckte tvivel om behovet av att hantera risker med blandningar, och hävdade att befintliga regler för enskilda kemikalier ger tillräckligt skydd, och att det därmed skulle vara oproportionerligt att vidta en rad åtgärder mot ett begränsat problem. Av skäl som vi utvecklar i kapitel 2, så delar vi inte denna syn utan anser att riskbedömning av blandningar är både nödvändigt och genomförbart.

Vissa intressenter betonade tillverkarnas och importörernas ansvar för kemikaliernas säkerhet och oroade sig för att våra förslag skulle innebära en stor börda för myndigheterna. Att bedöma riskerna från oavsiktliga blandningar och att gruppera kemikalier för att undvika ”falsk substitution” kan dock inte göras av en enskild ekonomisk aktör, utan kräver en myndighet som har överblick över alla relevanta

kemikalier. Under dessa förhållanden måste industrins ansvar vara att tillhandahålla nödvändiga data.

Kommentarerna om grupperingsrekommendationerna var också överlag positiva. Det påpekades att det redan pågår en hel del aktiviteter rörande gruppering av ämnen för regulatoriska syften, men att det finns ett behov av att stödja och stärka denna utveckling för att undvika falsk substitution och främja innovation för säkrare alternativ.

En intressent ansåg dock inte att lagstiftning är den bästa lösningen, utan betonade i stället behovet av stöd till utveckling av effektiva screeningmetoder för ämnesutvärdering och riskkaraktärisering samt kommunikation och kunskapsöverföring inom tillverkningskedjan och mellan akademi och industri.

En annan intressent ifrågasatte om åtgärder kan försenas om vi hävdar att en ändring av lagtexten är nödvändig för att kunna bedöma och hantera ämnesgrupper. Men, som vår granskning visar, anses uttryckliga rättsliga krav på substitution i allmänhet vara det mest effektiva verktyget för att stimulera innovation för utveckling av säkrare kemikalier och teknik. Av samma skäl anser vi att en förstärkning av reglerna när det gäller gruppvis hantering av kemikalier är viktig för att den skall kunna göras mer systematiskt och i större utsträckning.

Rekommendationen att flagga och offentliggöra information om misstänkta SVHC-ämnen har fått i huvudsak positiva kommentarer, men potentiella nackdelar som en följd av "svartlistning" har framförts. Till exempel att marknaden skulle börja be om alternativ till ämnen baserat på misstankar som efter ytterligare bedömning kan visas vara obefogade. Flera intressenter betonade dock behovet av att påskynda processen för datagenerering inom REACH. Utifrån dessa synpunkter reviderade vi förslaget så att informationen om ämnen som identifierats som misstänkta SVHC, baserat på strukturell likhet och read-across, inte omedelbart görs offentlig. Den publiceras endast om registranten inte lämnar in de uppgifter som behövs för att dra slutsatser om ämnets egenskaper inom en given tidsram, med syftet att skapa incitament för datagenerering.

*Avnämare som vi varit i kontakt med*

Kontakterna har varierat i omfattning, vissa har vi haft mer eller mindre löpande utbyte med, andra har vi endast haft enstaka kontakter med.

*Nationella myndigheter och departement*

Kemikalieinspektionen  
Läkemedelsverket  
Livsmedelsverket  
Folkhälsomyndigheten  
Naturvårdsverket  
Arbetsmiljöverket  
Miljö- och livsmedelsstyrelsen i Danmark  
Miljö- och livsmedelsdepartementet i Danmark  
Nationella institutet för folkhälsa och miljö i Nederländerna  
(RIVM)

*Europeiska myndigheter och organisationer*

Europeiska Kemikaliemyndigheten (ECHA)  
Europeiska livsmedelsmyndigheten (EFSA)  
European Environment Agency (EEA)  
EU-Parlamentet  
EU-Kommissionen  
Europeiska miljöbyrån (EEB)

*Frivilligorganisationer*

Internationella Kemikalieseekretariatet (ChemSec)  
ClientEarth  
Sveriges Konsumenter

*Vatten och avfallsorganisationer*

Avfall Sverige  
Svenskt Vatten

*Industriorganisationer och företag*

Kemiskt Tekniska Företagen (KTF)  
Innovations och Kemiindustrierna i Sverige (IKEM)  
Läkemedelsindustriföreningen (LIF)  
Skogsindustrierna  
H&M  
IKEA

# Referenser

Funktionen av alla länkar till elektroniska informationskällor kontrollerades senast den 25 september 2019.

## Litteratur

- Altenburger R., Scholz S., Schmitt-Jansen M., Busch W., Escher B. (2012) Mixture toxicity revisited from a toxicogenomic perspective. *Environ Sci Technol* 46, 2508–2522.
- Altenburger R., Backhaus T., Boedeker W., Faust M., Scholze M. (2013) Simplifying complexity: mixture toxicity assessment in the last 20 years. *Environ Toxicol Chem* 32, 1685–1687.
- Altenburger R., Arrhenius Å., Backhaus T., Coors A., Faust M., Zitzkat D. (2014) Ecotoxicological combined effects from chemical mixtures, Part 1. Relevance and adequate consideration in environmental risk assessment of plant protection products and biocides. Umweltbundesamt (Federal Environment Agency, Germany), Texte 92/2013.  
[www.umweltbundesamt.de/publikationen/ecotoxicological-combined-effects-from-chemical](http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/ecotoxicological-combined-effects-from-chemical)
- Ambec S., Cohen MA., Elgie S., Lanoie P. (2013) The Porter hypothesis at 20: can environmental regulation enhance innovation and competitiveness? *Rev Env Econ Policy* 7, 2–22.  
<https://doi.org/10.1093/reep/res016>

- Ankley GT., Bennett RS., Erickson RJ., Hoff DJ., Hornung MW., Johnson RD., Mount DR., Nichols JW., Russom CL., Schmieder PK., Serrano JA., Tietge JE., Villeneuve DL. (2010) Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem* 29, 730–741.
- Anonymous (2019) Toxicological studies of agents of interest in public health: building a European Toxicology Programme (EU-TP): letter of intent. Unpublished version 1 April 2019, co-signed by ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety), BfR (German Federal Institute for Risk Assessment), DTU-Food (National Food Institute, Technical University of Denmark), FSAI (Food Safety Authority of Ireland), RIVM (National Institute for Public Health and the Environment, The Netherlands), AFSCA (Federal Agency for the Safety of the Food Chain, Belgium), and Federal Public Service of Health, Food Chain Safety and Environment (Belgium), distributed to European Commission services, EU agencies, European Parliament committees, and Member States ministries and institutions in charge of health, food safety, environment, agriculture, consumer protection and related research.
- Arbetsmiljöverket (Swedish Work Environment Authority) (2011) Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden. AFS 2011:18, Arbetsmiljöverket, Stockholm. Replaced by Arbetsmiljöverket 2015:17.
- Arbetsmiljöverket (Swedish Work Environment Authority) (2015) Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets föreskrifter om hygieniska gränsvärden och allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. Arbetsmiljöverkets författningssamling, AFS 2015:17, Arbetsmiljöverket, Stockholm.  
[www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarder-afs-2015-7.pdf?hl=AFS%202015:7](http://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarder-afs-2015-7.pdf?hl=AFS%202015:7)
- Arts JHE., Hadi M., Keene AM., Kreiling R., Lyon D., Maier M., Miche K., Petry T., Sauer U., Warheit D., Wiench K., Landsiedel R. (2014) A critical appraisal of existing concepts for the grouping of nanomaterials. *Regul Toxicol Pharmacol* 70, 492–506.  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.07.025>

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2004) Guidance manual for the assessment of joint toxic action of chemical mixtures (final). US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. (updated by ATSDR 2018).
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2018) Framework for assessing health impacts of multiple chemicals and other stressors (update). US Department of Health and Human Services. [www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-ga/ipga.pdf](http://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-ga/ipga.pdf)
- Backhaus T., Blanck H., Faust M. (2010) Hazard and risk assessment of chemical mixtures under REACH – State of the art, gaps and options for improvement. Report prepared for KEMI, the Swedish Chemicals Agency. PM 3/10, Swedish Chemicals Agency, Order No 510 968, Sundbyberg. [www.kemi.se/global/pm/2010/pm-3-10.pdf](http://www.kemi.se/global/pm/2010/pm-3-10.pdf)
- Backhaus T., Faust M. (2012) Predictive environmental risk assessment of chemical mixtures: a conceptual framework. *Environ Sci Technol* 46, 2564–2573.
- Backhaus T., Altenburger R., Faust M., Frein D., Frische T., Johansson P., Kehrer A., Porsbring T. (2013) Proposal for environmental mixture risk assessment in the context of the biocidal product authorization in the EU. *Environ Sci Eur* 25:4.
- Ball N., Cronin M., Shen J., Blackburn K., Booth E., Bouhifd M., Donley E., Egnash L., Hastings C., Juberg D., Kleensang A., Kleinstreuer N., Kroese E., Lee A., Luechtefeld T., Maertens A., Marty S., Naciff J., Palmer J., Pamies D., Penman M., Richarz A-N., Russo D., Stuard S., Patlewicz G., van Ravenzwaay B., Wu S., Zhu H., Hartung T. (2016) Toward good read-across practice (GRAP) guidance. *ALTEX – Alternatives to Animal Experimentation* 33, 149–166. <https://doi.org/10.14573/altex.1601251>
- Beketov MA., Kefford BJ., Schäfer RB., Liess M. (2013) Pesticides reduce regional biodiversity of stream invertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 11039–11043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305618110>

- Bergman Å., Rüegg J., Söder O., Öberg M., Drakvik E., Jönsson M., Rudén C., Bornehag C-G., Sturve J., Lindh C., Nånberg E., Demeneix B., Fini J-B., Kiess W., Kittraki E., Kiviranta H., Testa G., Gennings C. (2019) EDC-MixRisk policy brief.  
<https://edcmixrisk.ki.se/wp-content/uploads/sites/34/2019/03/Policy-Brief-EDC-MixRisk-PRINTED-190322.pdf>
- Bernhardt ES., Rosi EJ., Gessner MO. (2017) Synthetic chemicals as agents of global change. *Front Ecol Environ* 15, 84–90.  
<https://doi.org/10.1002/fee.1450>
- Blackburn K., Stuard SB. (2014) A framework to facilitate consistent characterization of read across uncertainty. *Regul Toxicol Pharmacol* 68, 353–362.
- Bliss CI. (1939) The toxicity of poisons applied jointly. *Ann Appl Biol* 26, 585–615.
- BMAS (Bundesministerium für Arbeit und Soziales) (German Federal Ministry of Labour and Social Affairs) (1985) Bewertung von Stoffgemischen in der Luft am Arbeitsplatz. Technische Regeln für gefährliche Stoffe, TRgA 403, Ausgabe Oktober 1985, Bundesarbeitsblatt, BArbBl 10/1985, S. 67.
- Boberg J., Dybdahl M., Petersen A., Hass U., Svingen T., Vinggaard AM. (2019) A pragmatic approach for human risk assessment of chemical mixtures. *Curr Opin Toxicol* 15, 1–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.11.004>
- Boobis A., Budinsky R., Collie S., Crofton K., Embry M., Felter S., Hertzberg R., Kopp D., Mihlan G., Mumtaz M., Price P., Solomon K., Teuschler L., Yang R., Zaleski R. (2011) Critical analysis of literature on low-dose synergy for use in screening chemical mixtures for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 41, 369–383.
- Bopp S., Berggren E., Kienzler A., van der Linden S., Worth A. (2015) Scientific methodologies for the assessment of combined effects of chemicals – a survey and literature review. European Commission, JRC Technical Reports.  
[http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC97522/jrc\\_tech\\_rep\\_sci%20meth%20for%20mix\\_final.pdf](http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC97522/jrc_tech_rep_sci%20meth%20for%20mix_final.pdf)



- Bopp SK., Kienzler A., van der Linden S., Richarz A-N., Triebe J., Worth A. (2016) Review of case studies on the human and environmental risk assessment of chemical mixtures: identification of priorities, methodologies, data gaps, future needs. European Commission, JRC Technical Reports.  
[http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC102111/jrc102111\\_jrc\\_tech-rep\\_mix%20case%20studies\\_2016\\_vf.pdf](http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC102111/jrc102111_jrc_tech-rep_mix%20case%20studies_2016_vf.pdf)
- Bopp SK., Barouki R., Brack W., Dalla Costa S., Dorne JLC., Dravvik PE., Faust M., Karjalainen TK., Kephelopoulos S., van Klaveren J., Kolossa-Gehring M. (2018) Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals. *Environ Int* 120, 544–562.
- Bopp SK., Kienzler A., Richarz A-N., van der Linden SC., Paini A., Parissis N., Worth AP. (2019) Regulatory assessment and risk management of chemical mixtures: challenges and ways forward. *Crit Rev Toxicol* 49, 174–189.  
<https://doi.org/10.1080/10408444.2019.1579169>
- Braakhuis HM., Oomen AG., Cassee FR. (2016) Grouping nanomaterials to predict their potential to induce pulmonary inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol* 299, 3–7.
- Brack W., Ait-Aissa S., Burgess RM., Busch W., Creusot N., Di Paolo C., Escher BI., Hewitt ML., Hilscherova K., Hollender J., Hollert H., Jonker W., Kool J., Lamoree M., Muschket M., Neumann S., Rostkowski P., Ruttkies C., Schollee J., Schymanski EL., Schulze T., Seiler TB., Tindall AJ., De Aragão Umbuzeiro G., Vrana B., Krauss (2016) Effect-directed analysis supporting monitoring of aquatic environments – An in-depth overview. *Sci Total Environ* 544, 1073–1118.

- Brack W., Dulio V., Ågerstrand M., Allan I., Altenburger R., Brinkmann M., Bunke D., Burgess RM., Cousins I., Escher BI., Hernández FJ., Hewitt LM., Hilscherová K., Hollender J., Hollert H., Kase R., Klauer B., Lindim C., Herráez DL., Miège C., Munthe J., O'Toole S., Posthuma L., Rüdél H., Schäfer RB., Sengl M., Smedes F., van de Meent D., van den Brink PJ., van Gils J., van Wezel AP., Vethaak AD., Vermeirssen E., von der Ohe PC., Vrana B. (2017) Towards the review of the European Union Water Framework Directive: recommendations for more efficient assessment and management of chemical contamination in European surface water resources. *Sci Total Environ* 576, 720–737.
- Brack W., Aissa SA., Backhaus T., Dulio V., Escher BI., Faust M., Hilscherova K., Hollender J., Hollert H., Müller C., Munthe J., Posthuma L., Seiler T-B., Slobodnik J., Teodorovic I., Tindall AJ., de Aragão Umbuzeiro G., Zhang X., Altenburger R. (2019) Effect-based methods are key. The European Collaborative Project SOLUTIONS recommends integrating effect-based methods in order to diagnose and monitor water quality. *Environ Sci Eur* 31:10. <https://doi.org/10.1186/s12302-019-0192-2>.
- Bunke D., Groß R., Kalberlah F., Oltmanns J., Schwarz M., Reihlen A., Reineke N. (2014) Mixtures in the environment – development of assessment strategies for the regulation of chemicals under REACH. Environmental Research of the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety, Germany.  
[www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/texte\\_65\\_2014\\_aust\\_hassold\\_mixtures\\_in\\_the\\_environment.pdf](http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/texte_65_2014_aust_hassold_mixtures_in_the_environment.pdf)
- Busch W., Schmidt S., Kühne R., Schulze T., Krauss M., Altenburger R. (2016) Micropollutants in European rivers: a mode of action survey to support the development of effect-based tools for water monitoring. *Environ Toxicol Chem* 35, 1887–1899.

- Bustueva KA., Roscin AV. (1975) Safe levels of biological exposure to chemicals in the air of industrial premises and in the atmosphere. In: WHO (World Health Organisation) (ed), *Methods used in the USSR for establishing biologically safe levels of toxic substances*. Papers presented at a WHO meeting held in Moscow from 12 to 19 December 1972. WHO, Geneva, 1975, p 139–147. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39965>
- Calamari D., Vighi M (1992) A proposal to define quality objectives for aquatic life for mixtures of chemical substances. *Chemosphere* 25, 531–542.
- Carvalho RN., Arukwe A., Ait-Aissa S., Bado-Nilles A., Balzamo S., Baun A., Belkin S., Blaha L., Brion F., Conti D., Creusot N., Essig Y., Ferrero VE., Flander-Putrl V., Fürhacker M., Grillari-Voglauer R., Hogstrand C., Jonáš A., Kharlyngdoh JB., Loos R., Lundebye AK., Modig C., Olsson PE., Pillai S., Polak N., Potalivo M., Sanchez W., Schifferli A., Schirmer K., Sforzini S., Stürzenbaum SR., Søfteland L., Turk V., Viarengo A., Werner I., Yagur-Kroll S., Zounková R. and Lettieri T. (2014). Mixtures of chemical pollutants at European legislation safety concentrations: how safe are they? *Toxicol Sci* 141, 218–233.
- Cedergreen N. (2014) Quantifying synergy: a systematic review of mixture toxicity studies within environmental toxicology. *PLoS ONE*, 9, e96580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096580>
- CEFIC (The European Chemical Industry Council) (2018a) REACH practical guide on safe use information for mixtures under REACH. The lead component identification (LCID) methodology. Final version 6.1.1 – 31 August 2018. [https://cefic.org/app/uploads/2016/03/Practical-Guide-Safe-Use-Information-for-Mixtures-under-REACH\\_v6-1-1.pdf](https://cefic.org/app/uploads/2016/03/Practical-Guide-Safe-Use-Information-for-Mixtures-under-REACH_v6-1-1.pdf)
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2019) Effect of some legal interventions under REACH and CLP. Exemplified with notification volumes in the Nordic Product Registers. Environmental Project no. 2087. [www2.mst.dk/Udgiv/publications/2019/06/978-87-7038-078-2.pdf](http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2019/06/978-87-7038-078-2.pdf)
- De Zwart D., Posthuma L. (2005) Complex mixture toxicity for single and multiple species: proposed methodologies. *Environ Toxicol Chem* 24, 2665–2676.

- Dechezleprêtre A., Sato M (2017) The impacts of environmental regulations on competitiveness. *Rev Env Econ Policy* 11, 183–206.
- Desalegn A., Bopp S., Asturiol D., Lamon L., Worth A., Paini A (2019) Role of physiologically based kinetic modelling in addressing environmental chemical mixtures – a review. *Computational Toxicology* 10, 158–168.
- Díaz S., Settele J., Brondízio ES., Ngo HT., Guèze M., Agard J., Arneth A., Balvanera P., Brauman KA., Butchart SHM, Chan KMA., Garibaldi LA., Ichii K., Liu J., Subramanian SM., Midgley GF., Miloslavich P., Molnár Z., Obura D., Pfaff A., Polasky S., Purvis A., Razaque J., Reyers B., Roy Chowdhury R., Shin YJ., Visseren-Hamakers IJ., Willis KJ., Zayas CN. (eds) (2019) Summary for policymakers of the global assessment report on biodiversity and ecosystem services of the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES). IPBES secretariat, Bonn, Germany.  
[www.ipbes.net/global-assessment-report-biodiversity-ecosystem-services](http://www.ipbes.net/global-assessment-report-biodiversity-ecosystem-services)
- Drakvik E., et al. (2019) Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment. Accepted for publication in *Environ Int*.
- EC (European Commission) (1999) Community strategy for endocrine disrupters, a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament. Brussels, 17.12.1999, COM(1999) 706 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:51999DC0706&from=EN>
- EC (European Commission) (2000) Communication from the Commission on the precautionary principle. Brussels, 2.2.2000, COM(2000) 1 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52000DC0001&from=EN>

- EC (European Commission) (2011a) Toxicity and assessment of chemical mixtures. Directorate-General for Health & Consumers – Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), final approved opinion.  
[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/environmental\\_risks/docs/scher\\_o\\_155.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf)
- EC (European Commission) (2011b) Technical guidance for deriving environmental quality standards. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC), Guidance Document No. 27. European Commission, Technical Report 2011–055.  
<https://circabc.europa.eu/sd/a/0cc3581b-5f65-4b6f-91c6-433a1e947838/TGD-EQS%20CIS-WFD%2027%20EC%202011.pdf>
- EC (European Commission) (2012a) The combination effects of chemicals (Chemical mixtures). Communication from the Commission to the Council. Brussels, 31 May 2012, COM 2012/ENV/017.  
<https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2012/EN/1-2012-252-EN-F1-1.Pdf>
- EC (European Commission) (2012b) The implementation of the Soil Thematic Strategy and ongoing activities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Brussels, 13.2.2012, COM(2012) 46 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012DC0046&from=EN>
- EC (European Commission) (2013a) Roadmap on substances of very high concern.  
<http://register.consilium.europa.eu/doc/srv?l=EN&f=ST%205867%202013%20INIT>
- EC (European Commission) (2013b) The 7<sup>th</sup> environment action programme (EAP).  
<http://ec.europa.eu/environment/action-programme/>

- EC (European Commission) (2014) Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on an EU strategic framework on health and safety at work 2014–2020. Brussels 6.6.2014, COM(2014) 332 final. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014DC0332>
- EC (European Commission) (2015a) Guidance on a harmonised approach to the development and use of overall exposure estimates in assessing the safe use of CMR substances in cosmetic products. Ref. Ares(2015)1799760 – 28/04/2015. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/9982/attachments/1/translations>
- EC (European Commission) (2015b) Closing the loop – an EU action plan for the circular economy. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Brussels, 2.12.2015, COM(2015) 614 final. <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2015/EN/1-2015-614-EN-F1-1.PDF>
- EC (European Commission) (2017a) Study for the strategy for a non-toxic environment of the 7<sup>th</sup> EAP. Sub-study a: substitution, including grouping of chemicals & measures to support substitution. <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/non-toxic/pdf/Sub-study%20a%20substitution%20grouping%20NTE%20final.pdf>
- EC (European Commission) (2017b) Study for the strategy for a non-toxic environment of the 7<sup>th</sup> EAP. Sub-study b: chemicals in products and non-toxic material cycles. <https://ec.europa.eu/environment/chemicals/non-toxic/pdf/Sub-study%20b%20articles%20non-toxic%20material%20cycles%20NTE%20final.pdf>

- EC (European Commission) (2017c) Study on the cumulative health and environmental benefits of chemical legislation. Final Report prepared for the European Commission by Amec Foster Wheeler Environment & Infrastructure UK and Directorate-General for Environment (European Commission) (corporate authors). <https://doi.org/10.2779/070159>
- EC (European Commission) (2018a) Towards a comprehensive European Union framework on endocrine disrupters. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Brussels, 7.11.2018, COM(2018) 734 final.  
<https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/EN/COM-2018-734-F1-EN-MAIN-PART-1.PDF>
- EC (European Commission) (2018b) Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on the implementation of the circular economy package: options to address the interface between chemical, product and waste legislation. Commission Staff Working Document SWD(2018) 20 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018SC0020&from=EN>
- EC (European Commission) (2018c) Something from nothing? Ensuring the safety of chemical mixtures. JRC Science for Policy Brief, May 2018.  
<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC11886/kjna29258enn.pdf>
- EC (European Commission) (2018d) Commission general report on the operation of REACH and review of certain elements. Conclusions and Actions. Communication from the commission to the European parliament, the council and the European economic and social committee, Brussels, 5.3.2018, COM (2018)116 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018DC0116&from=EN>

- EC (European Commission) (2018e) Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on the implementation of the circular economy package: options to address the interface between chemical, product and waste legislation. Strasbourg, 16.1.2018, COM(2018) 32 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018DC0032&from=EN>
- EC (European Commission) (2019a) European Union strategic approach to pharmaceuticals in the environment. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee, Brussels, 11.3.2019, COM(2019) 128 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019DC0128&from=EN>
- EC (European Commission) (2019b) Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on the implementation of the Circular Economy Action Plan. Brussels, 4.3.2019, COM(2019) 190 final.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019DC0190&from=EN>
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2001) Aquatic toxicity of mixtures. ECETOC Technical Report No. 80, Brussels, Belgium.  
[www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-080.pdf](http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-080.pdf)
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2011a) Development of guidance for assessing the impact of mixtures of chemicals in the aquatic environment. ECETOC Technical Report No. 111, Brussels, Belgium.  
[www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-111-Development-of-guidance-for-assessing-the-impact-of-mixtures-of-chemicals-in-the-aquatic-environment.pdf](http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-111-Development-of-guidance-for-assessing-the-impact-of-mixtures-of-chemicals-in-the-aquatic-environment.pdf)



ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2011b) Workshop on combined exposure to chemicals, 11–12 July 2011, Berlin. ECETOC Workshop Report No. 22, Brussels, Belgium.

[www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC\\_WR\\_22\\_Combined\\_exposure\\_to\\_chemicals.pdf](http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC_WR_22_Combined_exposure_to_chemicals.pdf)

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2012) Effects of chemical co-exposures at doses relevant for human safety assessments. Technical Report 115. [www.ecetoc.org/publication/tr-115-effects-of-chemical-co-exposures-at-doses-relevant-for-human-safety-assessments/](http://www.ecetoc.org/publication/tr-115-effects-of-chemical-co-exposures-at-doses-relevant-for-human-safety-assessments/)

ECHA (European Chemicals Agency) (2007) Guidance for the preparation of an Annex XV dossier for restrictions.

[https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/restriction\\_en.pdf/d48a00bf-cd8d-4575-8acc-c1bbe9f9c3f6](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/restriction_en.pdf/d48a00bf-cd8d-4575-8acc-c1bbe9f9c3f6)

ECHA (European Chemicals Agency) (2008a) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals.

[https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r6\\_en.pdf/77f49f81-b76d-40ab-8513-4f3a533b6ac9](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r6_en.pdf/77f49f81-b76d-40ab-8513-4f3a533b6ac9)

ECHA (European Chemicals Agency) (2008b) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment.

[https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r10\\_en.pdf/bb902be7-a503-4ab7-9036-d866b8ddce69](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf/bb902be7-a503-4ab7-9036-d866b8ddce69)

ECHA (European Chemicals Agency) (2008c) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.11: PBT assessment.

[https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r11\\_en.pdf/a8cce23f-a65a-46d2-ac68-92fee1f9e54f](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en.pdf/a8cce23f-a65a-46d2-ac68-92fee1f9e54f)

ECHA (European Chemicals Agency) (2009) Guidance on the Application of the CLP Criteria. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures, Version 1.0. Updated Version 5.0 available at

[https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp_en.pdf)

- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2013) SVHC roadmap to 2020, Implementation Plan.  
[http://echa.europa.eu/documents/10162/19126370/svhc\\_roadmap\\_implementation\\_plan\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/19126370/svhc_roadmap_implementation_plan_en.pdf)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) A common screening approach for REACH and CLP processes.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/19126370/common\\_screening\\_approach\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/19126370/common_screening_approach_en.pdf)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Cost and benefit assessments in the REACH restriction dossiers. ECHA-16-R-07-EN.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/cost\\_benefit\\_assessment\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/cost_benefit_assessment_en.pdf)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017a) Read-across assessment framework (RAAF).  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf\\_en.pdf/614e5d61-891d-4154-8a47-87efebd1851a](https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf/614e5d61-891d-4154-8a47-87efebd1851a)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017b) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Appendix R.6-1 for nanomaterials applicable to the guidance on QSARs and grouping of chemicals.  
[www.echa.europa.eu/documents/10162/23036412/appendix\\_r6\\_nanomaterials\\_en.pdf/71ad76f0-ab4c-fb04-acba-074cf045eaaa](http://www.echa.europa.eu/documents/10162/23036412/appendix_r6_nanomaterials_en.pdf/71ad76f0-ab4c-fb04-acba-074cf045eaaa)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017c) Guidance on the Biocidal Products Regulation, volume IV environment – assessment and evaluation (Parts B + C), Version 2.0, October 2017.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr\\_guidance\\_ra\\_vol\\_iv\\_part\\_b-c\\_en.pdf/e2622aea-0b93-493f-85a3-f9cb42be16ae](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr_guidance_ra_vol_iv_part_b-c_en.pdf/e2622aea-0b93-493f-85a3-f9cb42be16ae)

- ECHA (European Chemicals Agency) (2018a) Authorities to focus on substances of potential concern. Roadmap for SVHC identification and implementation of REACH risk management measures – Annual Report.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/19126370/svhc\\_roadmap\\_annual\\_report\\_2020\\_en.pdf/9598b52a-776d-8ab8-2e88-dd0b645dac0b](https://echa.europa.eu/documents/10162/19126370/svhc_roadmap_annual_report_2020_en.pdf/9598b52a-776d-8ab8-2e88-dd0b645dac0b)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018b) Questions and answers on screening of substances of potential concern.  
<https://echa.europa.eu/sv/support/qas-support/browse/-/qa/70Qx/view/scopeREACH/Screening+of+substances+of+potential+concern>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018c) Strategy to promote substitution to safer chemicals through innovation.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/250118\\_substitution\\_strategy\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/250118_substitution_strategy_en.pdf)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019a) Mapping the chemical universe to address substances of concern. Integrated Regulatory Strategy Annual Report. April 2019.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/27467748/irs\\_annual\\_report\\_2018\\_en.pdf/69988046-25cc-b39e-9d43-6bbd4c164425](https://echa.europa.eu/documents/10162/27467748/irs_annual_report_2018_en.pdf/69988046-25cc-b39e-9d43-6bbd4c164425)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019b). Annex XV restriction report. Proposal for a restriction: skin sensitising substances.  
<https://echa.europa.eu/restrictions-under-consideration/-/substance-rev/23405/term>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019c) Registry of SVHC intentions until outcome. <https://echa.europa.eu/sv/registry-of-svhc-intentions>
- EEA (European Environment Agency) (2013) Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. EEA report No 1/2013. [www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2](http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2)
- EEA (European Environmental Agency) (2018a) Environmental indicator report 2018. EEA Report No 19/2018.  
[www.eea.europa.eu/publications/environmental-indicator-report-2018](http://www.eea.europa.eu/publications/environmental-indicator-report-2018)

- EEA (European Environment Agency) (2018b) Chemicals in European waters – knowledge developments. EEA report No 18/2018. [www.eea.europa.eu/publications/chemicals-in-european-waters](http://www.eea.europa.eu/publications/chemicals-in-european-waters)
- EEA (European Environmental Agency) (2019) State of the environment report. Public draft. <https://forum.eionet.europa.eu/nrc-state-environment/library/soer-2020-working-place-eionet/external-review-of-the-soer2020/10.4.-key-trends-europe-and-european-countries-including-outlooks>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2008) Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection Products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. EFSA J 704, 1–84. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2008.705>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2009a) Risk assessment for birds and mammals. EFSA J 7:1438 (358 pp). [www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/1438.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/1438.pdf)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2009b) Scientific Opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure through food from these pesticides on human health. Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel), EFSA J 7, 1167, 1–187. [www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/1167](http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/1167)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). EFSA J 10, 2760 (60 pp). <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2760>

- EFSA (European Food Safety Authority) (2013a) International frameworks dealing with human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. EFSA J 11:3313 (69 pp).  
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3313>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2013b) Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food. EFSA J 11:3472 (40 pp).  
[www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/3472.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3472.pdf)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2013c) Guidance on tiered risk assessment for plant protection products for aquatic organisms in edge-of-field surface waters. EFSA J 11:3290 (268 pp).  
[www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/3290.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3290.pdf)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2013d) EFSA guidance document on the risk assessment of plant protection products on bees (*apis mellifera*, *bombus* spp. and solitary bees). EFSA J 11:3295 (268 pp).  
[www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/3295.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3295.pdf)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2013e) Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), EFSA J 11, 3293 (131 pp). Amended after public consultation and replaced by an updated version in 2014 (see EFSA 2014a).
- EFSA (European Food Safety Authority) (2014a) Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile (2014 update). EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), EFSA J 11, 3293 (131 pp).  
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3293>

- EFSA (European Food Safety Authority) (2014b) Scientific opinion addressing the state of the science on risk assessment of plant protection products for non-target terrestrial plants. *EFSA J* 2014 12:3800 (163 pp).  
[www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/3800.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3800.pdf)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2015a) Harmonisation of human and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Scientific Colloquium 21*, 11–12 September 2014, Edinburgh, UK, Summary Report, 39 pp.  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-784>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2015b) Scientific Opinion on the effect assessment for pesticides on sediment organisms in edge-of-field surface water. *EFSA J* 13:4176 (145 pp).  
[www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/4176.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4176.pdf)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2019) Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA J* 17:5634 (77 pp).  
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>
- EP (European Parliament) (2008) Recommendation for second reading on the Council common position for adopting a regulation of the European Parliament and of the Council on the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC (11119/8/2008 – C6-0326/2008 – 2006/0136(COD)). Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, 12.11.2008, Document A6-0444/2008. [www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+REPORT+A6-2008-0444+0+DOC+PDF+V0//EN](http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+REPORT+A6-2008-0444+0+DOC+PDF+V0//EN)

- EP (European Parliament) (2013) Decision No 1386/2013/EU of the European Parliament and of the Council of 20 November 2013 on a General Union Environment Action Programme to 2020 'Living well, within the limits of our planet' OJ L 354, 28.12.2013, p 171–200.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D1386&from=EN>
- EP (European Parliament) (2018) Committee on the Environment, Public Health and Food Safety. Report on the implementation of the 7<sup>th</sup> Environment Action Programme (2017/2030(INI)) of 6.3.2018. [www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-8-2018-0059\\_EN.html](http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-8-2018-0059_EN.html) [accessed 20 June 2019].
- EP (European Parliament) (2019) European Parliament resolution of 18 April 2019 on a comprehensive European Union framework on endocrine disruptors (2019/2683(RSP)). P8\_TA-PROV (2019)0441. [www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0441\\_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0441_EN.pdf)
- EU (European Union) (2012) Treaty on the Functioning of the European Union (TFEU). Consolidated version 26.10.2012. Off J Eur Union C 326, 47–390. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:12012E/TXT&from=EN>
- Evans RM., Martin OV., Faust M., Kortenkamp A. (2016) Should the scope of human mixture risk assessment span legislative/regulatory silos for chemicals? *Sci Total Environ* 543, Part A, 757–764.
- Fankte P., Weber R., Scheringer M. (2015) From incremental to fundamental substitution in chemical alternatives assessment, *Sustain Chem Pharm* 1, 1–8.
- Faust M., Altenburger R., Backhaus T., Blanck H., Boedeker W., Gramatica P., Hamer V., Scholze M., Vighi M., Grimme LH. (2003) Joint algal toxicity of 16 dissimilarly acting chemicals is predictable by the concept of independent action. *Aquat Toxicol* 63, 43–63.

- Faust M., Altenburger R., Backhaus T., Brack W., Dulio V., Ginebreda A., Kortenkamp A., Munthe J., Slobodnik J., Tollefsen KE., van Wezel A. (2019a) Advanced methodological framework for the identification and prioritisation of contaminants and contaminant mixtures in the aquatic environment. SOLUTIONS deliverable D2.1, revised version for public release.  
[www.solutions-project.eu/wp-content/uploads/2018/11/SOLUTIONS-D2\\_1-FINAL-REVISED.pdf](http://www.solutions-project.eu/wp-content/uploads/2018/11/SOLUTIONS-D2_1-FINAL-REVISED.pdf)
- Faust M., Backhaus T., Altenburger R., Dulio V., van Gils J., Ginebreda A., Kortenkamp A., Munthe J., Posthuma L., Slobodnik J., Tollefsen KE., van Wezel A., Brack W. (2019b) Prioritisation of water pollutants: the EU Project SOLUTIONS proposes a methodological framework for the integration of mixture risk assessments into prioritisation procedures under the European Water Framework Directive. *Environ Sci Eur* 31:66.
- Frische T., Matezki S., Wogram J. (2014) Environmental risk assessment of pesticide mixtures under regulation 1107/2009/EC: a regulatory review by the German Federal Environment Agency (UBA). *J Verbr Lebensm (Journal of Consumer Protection and Food Safety)* 9, 377–389.  
<https://doi.org/10.1007/s00003-014-0916-6>
- Gebel T., Foth H., Damm G., Freyberger A., Kramer P.-J., Lilienblum W., Röhl C., Schupp T., Weiss C., Wollin K.-M., Hengstler JG. (2014) Manufactured nanomaterials: categorization and approaches to hazard assessment. *Arch Toxicol* 88, 2191–2211.
- Goldenman G., Fernandes M., Holland M., Tugran T., Nordin A., Schoumacher C., McNeill A. (2019) The cost of inaction: a socio-economic analysis of environmental and health impacts linked to exposure to PFAS. Nordic Council of Ministers.  
[www.norden.org/en/publication/cost-inaction-0](http://www.norden.org/en/publication/cost-inaction-0)
- Grandjean P., Andersen EW., Budtz-Jørgensen E., Nielsen F., Mølbak K., Weihe P., Heilmann C. (2012) Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 307, 391–397.



- Grandjean P., Bellanger M. (2017) Calculation of the disease burden associated with environmental chemical exposures: application of toxicological information in health economic estimation. *Environ Health* 16:123.
- Grimm FA., Iwata Y., Sirenko O., Chappell GA., Wright FA., Reif DM., Braisted J., Gerhold DL., Yeakley JM., Shepard P., Seligmann B., Roy T., Boogaard PJ., Ketelslegers HB., Rohde AM., Rusyn I. (2016) A chemical-biological similarity-based grouping of complex substances as a prototype approach for evaluating chemical alternatives. *Green Chem* 18, 4407–4419.
- Hammar H., Drake L. (2007) Kan ekonomiska styrmedel bidra till en giftfri miljö? Specialstudie nr 15, Konjunkturinstitutet, Stockholm. [www.konj.se/download/18.75c1a082150f472195814b8a/1447232177850/Specialstudie-15.pdf](http://www.konj.se/download/18.75c1a082150f472195814b8a/1447232177850/Specialstudie-15.pdf)
- Health Canada (2017) Cumulative risk assessment framework. Regulatory Proposal PRO2017-01. [www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/pesticides-pest-management/public/consultations/regulatory-proposals/2017/cumulative-risk-assessment-framework/document.html](http://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/pesticides-pest-management/public/consultations/regulatory-proposals/2017/cumulative-risk-assessment-framework/document.html)
- Howard GJ. (2014) Chemical alternatives assessment: the case of flame retardants. *Chemosphere* 116, 112–11.
- Jacobs M., Tickner JA. (2016) Improving the identification, evaluation, adoption and development of safer alternatives: needs and opportunities to enhance substitution efforts within the context of REACH. An evaluation and report commissioned by the European Chemicals Agency. Lowell Center for Sustainable Production, University of Massachusetts Lowell, Lowell, MA. [www.actu-environnement.com/media/pdf/news-27483-substitution-chimique.pdf](http://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-27483-substitution-chimique.pdf)
- Jager T., Vandenbrouck T., Baas J., De Coen WM., Kooijman S. (2010) A biology-based approach for mixture toxicity of multiple endpoints over the life cycle. *Ecotoxicology* 19, 351–361.

- KEMI (Swedish Chemicals Agency) (2014) Utveckla och effektivisera Reach – en handlingsplan. Kemikalieinspektionen, Rapport 4/14. [www.kemi.se/global/rapporter/2014/rapport-4-14-reachuppdraget.pdf](http://www.kemi.se/global/rapporter/2014/rapport-4-14-reachuppdraget.pdf)
- KEMI (Swedish Chemicals Agency) (2015a) Developing REACH and improving its efficiency – an action plan. KEMI Report 2/15. [www.kemi.se/global/rapporter/2015/report-2-15-reach.pdf](http://www.kemi.se/global/rapporter/2015/report-2-15-reach.pdf)
- KEMI (Swedish Chemicals Agency) (2015b) An additional assessment factor (MAF) – A suitable approach for improving the regulatory risk assessment of chemical mixtures? KEMI Report 5/15. [www.kemi.se/global/rapporter/2015/rapport-5-15.pdf](http://www.kemi.se/global/rapporter/2015/rapport-5-15.pdf)
- KEMI (Swedish Chemicals Agency) (2016) Underlag för Sveriges genomförande av Agenda 2030. Rapport från ett regeringsuppdrag. Kemikalieinspektionen Rapport 10/16. [www.kemi.se/global/rapporter/2016/rapport-10-16-undrelag-till-agenda-2030.pdf](http://www.kemi.se/global/rapporter/2016/rapport-10-16-undrelag-till-agenda-2030.pdf)
- KEMI (Swedish Chemicals Agency) (2018a) Grouping of chemical substances in the REACH and CLP regulations. PM 2/18. [www.kemi.se/global/pm/2018/pm-2-18-grouping-of-chemical-substances-in-the-reach-and-clp-regulations1.pdf](http://www.kemi.se/global/pm/2018/pm-2-18-grouping-of-chemical-substances-in-the-reach-and-clp-regulations1.pdf)
- KEMI (Swedish Chemical Agency) (2018b) Kemikalieinspektionens Budgetunderlag 2019–2021. [www.kemi.se/global/om-kemikalieinspektionen/kemikalieinspektionens-budgetunderlag-2019-2021.pdf](http://www.kemi.se/global/om-kemikalieinspektionen/kemikalieinspektionens-budgetunderlag-2019-2021.pdf)
- KEMI (Swedish Chemical Agency) (2019) Fördjupad utvärdering av Giftfri miljö 2019 – Analys och bedömning av miljökvalitetsmålet Giftfri miljö. Kemikalieinspektionen Rapport 2/19. [www.kemi.se/global/rapporter/2019/rapport-2-19-fordjupad-utvardering-av-giftfri-miljo-2019.pdf](http://www.kemi.se/global/rapporter/2019/rapport-2-19-fordjupad-utvardering-av-giftfri-miljo-2019.pdf)
- Kienzler A., Berggren E., Bessems J., Bopp S., van der Linden S., Worth A. (2014) Assessment of mixtures – review of regulatory requirements and guidance. European Commission, Joint Research Centre, JRC Science and Policy Reports, Publications Office of the European Union, Luxembourg. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC90601/lb1a26675enn.pdf>

- Kienzler A., Bopp SK., van der Linden S., Berggren E., Worth A. (2016) Regulatory assessment of chemical mixtures: requirements, current approaches and future perspectives. *Regul Toxicol Pharmacol* 80, 321–334.
- Kortenkamp A. (2014). Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Curr Opin Pharmacol* 19, 105–111.
- Kortenkamp A., Backhaus T., Faust M. (2009) State of the art report on mixture toxicity. Contract study prepared for the European Commission, DG Environment, study contract No 070307/2007/485103/ETU/D.1.  
[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report\\_mixture\\_toxicity.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf)
- Kortenkamp A., Evans R., Faust M., Kalberlah F., Scholze M., Schuhmacher-Wolz U. (2012) Investigation of the state of the science on combined actions of chemicals in food through dissimilar modes of action and proposal for science-based approach for performing related cumulative risk assessment. Scientific Report submitted to the European Food Safety Authority (EFSA), Question No EFSA-Q-2010-00866, EFSA Supporting Publications 2012:EN-232.  
[www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/232e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/232e.pdf)
- Kortenkamp A., Faust M. (2018) Regulate to reduce chemical mixture risk. *Science* 361, 224–226.  
<https://doi.org/10.1126/science.aat9219>
- Kortenkamp A., Ermler S., Scholze M., Faust M., Backhaus T., Posthuma L., de Zwart D., Focks A., Baveco H., van Gils J. (2019) Common assessment framework for HRA and ERA higher tier assessments including fish and drinking water and multi-species ERA via SSD, population-level ERA via IBM and food web vulnerability ERA. SOLUTIONS deliverable D18.1.  
[www.solutions-project.eu/wp-content/uploads/2018/11/D18.1\\_SOLUTIONS-D18\\_1-after-peer-review-clean-V2\\_Kortenkamp\\_chm\\_with\\_annex.pdf](http://www.solutions-project.eu/wp-content/uploads/2018/11/D18.1_SOLUTIONS-D18_1-after-peer-review-clean-V2_Kortenkamp_chm_with_annex.pdf)

- Krowech G., Hoover S., Plummer L., Sandy M., Zeise L., Solomon G. (2016) Identifying chemical groups for biomonitoring. *Environ Health Perspect* 124, A219–225.  
<http://dx.doi.org/10.1289/EHP537>
- Lamon L., Paini A., Bopp SK., van der Linden S., Worth A., Triebe J., Richarz A-N., Parissis N., Kienzler A. (2016) Review of case studies on the human and environmental risk assessment of chemical mixtures. Joint Research Centre of the European Commission.  
<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/82ab945b-3dbb-11e6-a825-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-search>
- Landrigan PJ., Fuller R., Acosta NJR., Adeyi O., Arnold R., Basu NN., Baldé AB., Bertollini R., Bose-O'Reilly S., Boufford JI., Breyse PN., Chiles T., Mahidol C., Coll-Seck AM., Cropper ML., Fobil J., Fuster V., Greenstone M., Haines A., Hanrahan D., Hunter D., Khare M., Krupnick A., Lanphear B., Lohani B., Martin K., Mathiasen KV., McTeer MA., Murray CJL., Ndahimananjara JD., Perera F., Potočnik J., Preker AS., Ramesh J., Rockström J., Salinas C., Samson LD., Sandilya K., Sly PD., Smith KR., Steiner A., Stewart RB., Suk WA., van Schayck OCP., Yadama GN., Yumkella K., Zhong M. (2017) The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* 391(10119), 462–512.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0)
- Landvik NA., Skaug V., Mohr B., Verbeek J., Zienolddiny S. (2018) Criteria for grouping of manufactured nanomaterials to facilitate hazard and risk assessment, a systematic review of expert opinions. *Regul Toxicol Pharmacol* 95, 270–279.
- Loewe S., Muischnek H. (1926) Über Kombinationswirkungen. 1. Mitteilung: Hilfsmittel der Fragestellung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 114, 313–326.
- Lohse J., Wirts M., Ahrens A., Heitmann K., Lundie S., Lißner L., Wagner A. (2003) Substitution of hazardous chemicals in products and processes, final report. Report compiled for the Directorate General Environment, Nuclear Safety and Civil Protection of the Commission of the European Communities, Contract No B3-4305/2000/293861/ MAR/E1. Okopol GmbH, Hamburg, Germany.

- Løkke S. (2006) The precautionary principle and chemicals regulation. *Environ Sci Pollut Res Int* 13, 342–349.
- Low Y., Sedykh A., Fourches D., Golbraikh A., Whelan M., Rusyn I., Tropsha A. (2013) Integrative chemical-biological read-across approach for chemical hazard classification. *Chem Res Toxicol* 26, 1199–1208.
- Macdonell MM., Haroun LA., Teuschler LK., Rice GE., Hertzberg RC., Butler JP., Chang YS., Clark SL., Johns AP., Perry CS., Garcia SS., Jacobi JH., Scofield MA. (2013) Cumulative risk assessment toolbox: methods and approaches for the practitioner. *J Toxicol* 2013:310904.  
<https://doi.org/10.1155/2013/310904>
- Malaj E., von der Ohe PC., Grote M., Kühne R., Mondy CP., Usseglio-Polatera P., Brack W., Schäfer RB. (2014) Organic chemicals jeopardize the health of freshwater ecosystems on the continental scale. *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 9549–9554.
- Martin OV., Scholze M., Kortenkamp A. (2013) Dispelling urban myths about default uncertainty factors in chemical risk assessment – sufficient protection against mixture effects? *Environmental Health* 12:53.  
<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-12-53>
- Meek ME(B)., Boobis AR., Crofton KM., Heinemeyer G., Van Raaij M., Vickers C. (2011) Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: a WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol* 60, S1–S14.  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.03.010>
- Meek ME(B). (2013) International experience in addressing combined exposures: increasing the efficiency of assessment. *Toxicology* 313, 185–189.
- Miljödepartementet (Swedish Ministry of the Environment) (2018) Kombinationseffekter och gruppvis hantering av ämnen. Kommittédirektiv Dir. 2018:25.  
[www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2018/03/dir.-201825/](http://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2018/03/dir.-201825/)

- Moretto A., Bachman A., Boobis A., Solomon K., Pastoor T., Wilks M., Embry M. (2016) A framework for cumulative risk assessment in the 21st century. *Crit Rev Toxicol* 47, 85–97.
- Mumtaz M. (ed) (2010) Principles and practice of mixtures toxicology. 627 pp, Wiley-VCH, ISBN 978-3-527-31992-3.
- Naturvårdsverket (Swedish Environmental Protection Agency) (2019a) Precisering av Giftfri miljö.  
[www.naturvardsverket.se/Miljoarbete-i-samhallet/Sveriges-miljomal/Miljokvalitetsmalen/Giftfri-miljo/Precisering-av-Giftfri-miljo/](http://www.naturvardsverket.se/Miljoarbete-i-samhallet/Sveriges-miljomal/Miljokvalitetsmalen/Giftfri-miljo/Precisering-av-Giftfri-miljo/)
- Naturvårdsverket (Swedish Environmental Protection Agency) (2019b) Fördjupad utvärdering av miljömålen 2019, Årlig uppföljning av Sveriges nationella miljömål.  
[www.naturvardsverket.se/Documents/publikationer6400/978-91-620-6865-3.pdf?pid=24098](http://www.naturvardsverket.se/Documents/publikationer6400/978-91-620-6865-3.pdf?pid=24098)
- Nielsen E., Nørhede P., Boberg J., Isling LK., Kroghsbo S., Hadrup N., Bredsdorff L., Mortensen A., Larsen JC. (2012) Identification of cumulative assessment groups of pesticides. External scientific report submitted to EFSA.  
[www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/269e.htm](http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/269e.htm)
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2011) WHO OECD ILSI/HESI International workshop on risk assessment of combined exposures to multiple chemicals. Workshop Report 77.  
[www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2011\)10&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2011)10&doclanguage=en)
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2014) Guidance on grouping of chemicals, second edition. Series on Testing & Assessment No. 194, ENV/JM/MONO (2014)4.  
[www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)4&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)4&doclanguage=en)

- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2018) Considerations for assessing the risks of combined exposure to multiple chemicals. Series on Testing and Assessment No. 296, Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate.  
[www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/considerations-for-assessing-the-risks-of-combined-exposure-to-multiple-chemicals.pdf](http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/considerations-for-assessing-the-risks-of-combined-exposure-to-multiple-chemicals.pdf)
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2019) The OECD QSAR toolbox. <https://qsartoolbox.org/>
- Olmstead AW., LeBlanc GA. (2005) Toxicity assessment of environmentally relevant pollutant mixtures using a heuristic model. *Integr Environ Assessm Managem* 1, 114–122.
- Olsson M. (2014) The cost of inaction: a socioeconomic analysis of costs linked to effects of endocrine disrupting substances on male reproductive health. Nordic Council of Ministers.  
[www.norden.org/en/publication/cost-inaction](http://www.norden.org/en/publication/cost-inaction)
- Oomen A., Bos PMJ., Landsiedel R. (2014) Concern-driven safety assessment of nanomaterials: an integrated approach using material properties, hazard, biokinetic and exposure data and considerations on grouping and read-across. In: Wohlleben W., Kuhlbusch TAJ., Lehr C-M., Schnekenburger J. (eds), *Safety of Nanomaterials along their Lifecycle: Release, Exposure, and Human Hazards*, Ch. 16., CRC Press, London, UK., ISBN 978-1-46-656786-3.
- Patlewicz G., Ball N., Boogaard PJ., Becker RA., Hubesch B. (2015) Building scientific confidence in the development and evaluation of read-across. *Regul Toxicol Pharmacol* 72, 117–133.
- Patlewicz G., Helman G., Pradeep P., Shah I. (2017) Navigating through the minefield of read-across tools: a review of in silico tools for grouping. *Computational Toxicology* 3, 1–18.
- Péry ARR., Schüürmann G., Ciffroy P., Faust M., Backhaus T., Aicher L., Mombelli E., Tebby C., Cronin MTD., Tissot S., Andres S. (2013) Perspectives for integrating human and environmental risk assessment and synergies with socio-economic analysis. *Sci Total Environ* 456, 307–316.

- Pradeep P., Mansouri K., Patlewicz G., Judson R. (2017) A systematic evaluation of analogs and automated read-across prediction of estrogenicity: a case study using hindered phenols. *Computational Toxicology* 4, 22–30.
- Price P., Dhein E., Hamer M., Han X., Heneweer M., Junghans M., Kunz P., Magyar C., Penning H., Rodriguez C. (2012a) A decision tree for assessing effects from exposures to multiple substances. *Env Sci Eur* 24:26.
- Price P., Han X., Junghans M., Kunz P., Watts C., Leverett D. (2012b) An application of a decision tree for assessing effects from exposures to multiple substances to the assessment of human and ecological effects from combined exposures to chemicals observed in surface waters and waste water effluents. *Env Sci Eur* 24:34.
- Rider C., Simmons J. (2015) Risk assessment strategies and techniques for combined exposures In: Torres JA., Bobst S (eds), *Toxicological Risk Assessment for Beginners*, Springer, p 111–134.
- Rider CV., Simmons JE. (eds) (2018) *Chemical mixtures and combined chemical and nonchemical stressors: exposure, toxicity, analysis, and risk*. 556 pp, Springer.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-56234-6>
- Romson Å., Sandström L., Engström F., Hanson L. (2019) Sveriges miljöövervakning – dess uppgift och organisation för en god miljöförvaltning, Del 1 & 2. Betänkande av Utredningen om översyn av miljöövervakningen, Statens Offentliga Utredningar, SOU 2019:22.  
[www.regeringen.se/499771/contentassets/f6e362b4a31941818c1b0e3220e13534/sveriges-miljoovervakning--dess-uppgift-och-organisation-for-en-god-miljoforvaltning-sou-201922](http://www.regeringen.se/499771/contentassets/f6e362b4a31941818c1b0e3220e13534/sveriges-miljoovervakning--dess-uppgift-och-organisation-for-en-god-miljoforvaltning-sou-201922)
- Rotter S., Beronius A., Boobis AR, Hanberg A., van Klaveren J., Luijten M., Machera K., Nikolopoulou D., van der Voet H., Ziliacis J., Solecki R. (2018) Overview on legislation and scientific approaches for risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: the potential EuroMix contribution, *Crit Rev Toxicol*, 48:9, 796–814, DOI:10.1080/10408444.2018.1541964.



- Sackmann K., Reemtsma T., Rahmberg M., Bunke D. (2018) Impact of European chemicals regulation on the industrial use of plasticizers and patterns of substitution in Scandinavia. *Environ Int* 119, 346–352.
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) (2018) The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 10<sup>th</sup> revision.  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_224.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf)
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2017) Joint Task Force ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) on scientific aspects and methodologies related to the exposure of chemicals at the workplace. 28 February 2017, Final version.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac\\_joint\\_scoel\\_opinion\\_en.pdf/58265b74-7177-caf7-2937-c7c520768216](https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_joint_scoel_opinion_en.pdf/58265b74-7177-caf7-2937-c7c520768216)
- Schultz TW., Amcoff P., Berggren E., Gautier F., Klaric M., Knight DJ., Mahony C., Schwarz M., White A., Cronin MTD. (2015) A strategy for structuring and reporting a read-across prediction of toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 72, 586–601.
- Sexton K. (2012) Cumulative risk assessment: an overview of methodological approaches for evaluating combined health effects from exposure to multiple environmental stressors. *Int J Environ Res Public Health* 9, 370–390.
- SFS (Svensk författningssamling) (Swedish Code of Statutes) (1998:808) The Swedish Environmental Code. SFS 1998:808.  
[www.government.se/contentassets/be5e4d4ebdb4499f8d6365720ae68724/the-swedish-environmental-code-ds-200061](http://www.government.se/contentassets/be5e4d4ebdb4499f8d6365720ae68724/the-swedish-environmental-code-ds-200061)
- SFS (Svensk författningssamling) (Swedish Code of Statutes) (1998:1474) Kommittéförordning. SFS 1998:1474.  
<http://rkrattsdb.gov.se/SFSdoc/98/981474.PDF>
- Shah I., Liu J., Judson RS., Thomas RS., Patlewicz G. (2016) Systematically evaluating read-across prediction and performance using a local validity approach characterized by chemical structure and bioactivity information. *Regul Toxicol Pharmacol* 79, 12–24.

- Silins I., Berglund M., Hanberg A., Boman A., Fadeel B., Gustavsson P., Håkansson H., Högberg J., Johanson G., Larsson K., Lidén C., Morgenstern R., Palmberg L., Plato N., Rannug A., Sundblad B-M., Stenius U. (2011) Human health risk assessment of combined exposures to chemicals: challenges and research needs. IMM-Rapport nr 3/2011, Karolinska Institutet, Sweden.  
<https://ki.se/sites/default/files/migrate/2011-3.pdf>
- Solecki R., Stein R., Frische T., Matezki S., Wogram J., Streloke M. (2014) Paradigm shift in the risk assessment of cumulative effects of pesticide mixtures and multiple residues to humans and wildlife: German proposal for a new approach. *J Verbr Lebensm (Journal of Consumer Protection and Food Safety)* 9, 329–333.
- Solomon K., Wilks M., Bachman A., Boobis A., Moretto A., Pastoor T., Phillips R., Embry M. (2016) Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans. *Crit Rev Toxicol* 46, 835–844.
- Stein B., Michalski B., Martin S., Pfeil R., Ritz V., Solecki R. (2014) Human health risk assessment from combined exposure in the framework of plant protection products and biocidal products. *J Verbr Lebensm (Journal of Consumer Protection and Food Safety)*, 9, 367–376.
- Sveriges Regering (Swedish Government) (2013) På väg mot en giftfri vardag – plattform för kemikaliepolitiken. Regeringens proposition 2013/14:39.  
<https://data.riksdagen.se/fil/524DA9CB-B9E4-48B8-800F-48308883CA09>
- Sveriges Regering (Swedish Government) (2018) God och jämlik hälsa – en utvecklad folkhälsopolitik. Regeringens proposition 2017/18:249.  
[www.regeringen.se/498282/contentassets/8d6fca158ec0498491f21f7c1cb2fe6d/prop.-2017\\_18\\_249-god-och-jamlik-halsa--en-utvecklad-folkhalsopolitik.pdf](http://www.regeringen.se/498282/contentassets/8d6fca158ec0498491f21f7c1cb2fe6d/prop.-2017_18_249-god-och-jamlik-halsa--en-utvecklad-folkhalsopolitik.pdf)
- Teeguarden JG., Tan YM., Edwards SW., Leonard JA., Anderson KA., Corley RA., Kile ML., Simonich SM., Stone D., Tanguay RL., Waters KM., Harper SL., Williams DE. (2016) Completing the link between exposure science and toxicology for improved environmental health decision making: the aggregate exposure pathway framework. *Environ Sci Technol* 50, 4579–4586.

- Teuschler LK., Hertzberg RC. (1995) Current and future risk assessment guidelines, policy, and methods development for chemical mixtures. *Toxicology* 105, 137–144.
- Tickner JA., Schifano JN., Blake A., Rudisill C., Mulvihill MJ. (2015) Advancing safer alternatives through functional substitution, *Environ Sci Technol* 49, 742–749.  
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es503328m>
- Trasande L., Zoeller RT., Hass U., Kortenkamp A., Grandjean P., Myers JP., Skakkebaek NE. (2015) Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 100, 1245–1255.
- UN (United Nations) (2015) Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015, A/RES/70/1, 21 October 2015.  
[www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E)
- UNCED (United Nations Conference on Environment and Development) (1992) The Rio declaration on environment and development. [www.unesco.org/education/pdf/RIO\\_E.PDF](http://www.unesco.org/education/pdf/RIO_E.PDF)
- UNEP (United Nations Environment Programme) (2019a) Strategic approach to international chemicals management (SAICM). [www.saicm.org](http://www.saicm.org)
- UNEP (United Nations Environment Programme) (2019b) Global chemicals outlook II – from legacies to innovative solutions: Implementing the 2030 agenda for sustainable development. [www.unenvironment.org/resources/report/global-chemicals-outlook-ii-legacies-innovative-solutions](http://www.unenvironment.org/resources/report/global-chemicals-outlook-ii-legacies-innovative-solutions)
- UNEP/WHO (United Nations Environment Programme and World Health Organization) (2013) State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. Edited by Bergman Å., Heindel JJ., Jobling S, Kidd KA., Zoeller RT.  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78102/WHO\\_HSE\\_PHE\\_IHE\\_2013.1\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78102/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf?sequence=1)
- US Congress (1996) Food Quality Protection Act of 1996. Public Law No. 104–170, 110 Stat. 1489 (104<sup>th</sup> Congress, 3 Aug 1996).

- US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2000) Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460, EPA/630/R-00/002 August 2000.  
[https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/download/reference\\_id/1065850](https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/download/reference_id/1065850)
- US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002) Guidance on cumulative risk assessment of pesticide chemicals that have a common mechanism of toxicity. Office of Pesticide Programs, January 14, 2002.  
[www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/guidance\\_on\\_common\\_mechanism.pdf](http://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/guidance_on_common_mechanism.pdf)
- US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2016) Pesticide cumulative risk assessment: framework for screening analysis purpose. This document is contained in EPA-HQ-OPP-2015-0422.  
[www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2015-0422-0019](http://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2015-0422-0019)
- Van Broekhuizen FA., Posthuma L., Traas TP. (2016). Addressing combined effects of chemicals in environmental safety assessment under REACH – A thought starter. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands, RIVM Report 2016-0162.  
[www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0162.pdf](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0162.pdf)
- Van den Berg M., Birnbaum L., Bosveld AT., Brunstrom B., Cook P., Feeley M., Giesy JP., Hanberg A., Hasegawa R., Kennedy SW., Kubiak T., Larsen JC., van Leeuwen FX., Liem AK., Nolt C., Peterson RE., Poellinger L., Safe S., Schrenk D., Tillitt D., Tysklind M., Younes M., Waern F., Zacharewski T. (1998) Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 106, 775–792.

- Van den Berg M., Birnbaum LS., Denison M., De Vito M., Farland W., Feeley M., Fiedler H., Hakansson H., Hanberg A., Haws L., Rose M., Safe S., Schrenk D., Tohyama C., Tritescher A., Tuomisto J., Tysklind M., Walker N., Peterson RE. (2006) The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 93, 223–241.
- Van der Linden S., Worth A., Kienzler A., Bopp S., Berggren E. (2015) Scientific methodologies for the assessment of combined effects of chemicals – a survey and literature review. Joint Research Centre of the European Commission, Institute for Health and Consumer Protection.  
<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e361b112-6db0-11e5-9317-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-search>
- Van Gestel CAM., Jonker MJ., Kammenga JE., Laskowski R., Svendsen C. (2011) Mixture Toxicity. Linking approaches from ecological and human toxicology. SETAC Press, Pensacola, USA, 320 pp. ISBN 9781439830086.
- Van Gils J., Posthuma L., Cousins IT., Lindim C., de Zwart D., Bunke D., Kutsarova S., Munthe J., Slobodnik J., Brack W. (2019) The European collaborative project SOLUTIONS developed models to provide diagnostic and prognostic capacity and fill data gaps for chemicals of emerging concern. *Env Sci Eur* 31:72.
- Van Leeuwen CJ., Vermeire TG. (eds) (2007) Risk assessment of chemicals. An introduction. 2<sup>nd</sup> ed., Springer, Dordrecht, The Netherlands.
- Van Vlaardingen PLA., Verbruggen EMJ., 2007. Guidance for the derivation of environmental risk limits within the framework of 'International and national environmental quality standards for substances in the Netherlands' (INS), Revision 2007. RIVM report 601782001/2007, Bilthoven, The Netherlands.  
[www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601782001.pdf](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601782001.pdf)
- Voulvoulis N., Arpon KD., Giakoumis T. (2017) The EU Water Framework Directive: from great expectations to problems with implementation, *Sci Total Environ* 575, 358–366.

- WHO (World Health Organization) (2017a) Chemical mixtures in source-water and drinking-water. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255543/1/9789241512374-eng.pdf?ua=1>
- WHO (World Health Organization) (2017b) Guidelines for drinking-water quality, 4<sup>th</sup> edition. [www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/drinking-water-quality-guidelines-4-including-1st-addendum/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/drinking-water-quality-guidelines-4-including-1st-addendum/en/)
- WHO (World Health Organization) Regional Office for Europe Ministerial Conference on Environment and Health (2017c) Declaration of the sixth ministerial conference on environment and health, Ostrava, Czech Republic, 13–15 June 2017. EURO/Ostrava2017/6, 15 June 2017. [www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/341944/Ostrava\\_Declaration\\_SIGNED.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/341944/Ostrava_Declaration_SIGNED.pdf)
- WHO (World Health Organization) (2019a) European environment and health process (EHP). [www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/pages/european-environment-and-health-process-ehp](http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/pages/european-environment-and-health-process-ehp)
- WHO (World Health Organization) (2019b) European observatory on health systems and policies. [www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory](http://www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory)
- WHO IPCS (World Health Organization, International Programme on Chemical Safety) (2009) Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop. [www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/aggregate/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/aggregate/en/index.html)
- Wilkinson CF., Christoph GR., Julien E., Kelley JM., Kronenberg J., McCarthy J., Reiss R. (2000). Assessing the risks of exposures to multiple chemicals with a common mechanism of toxicity: how to cumulate? *Regul Toxicol Pharmacol* 31, 30–43.
- Zinsstag J., Schelling E., Waltner-Toews D., Tanner M. (2011) From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. *Prev Vet Med* 101, 148–156.

## Lagstiftning inom EU<sup>1</sup>

### *Ämnesorienterad lagstiftning*

Regulation (EC) no 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.

Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC.

Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety

Council Regulation (EEC) No 315/93 of 8 February 1993 laying down Community procedures for contaminants in food.

Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs.

Regulation (EC) No 1935/2004 of the European Parliament and of the Council of 27 October 2004 on materials and articles intended to come into contact with food and repealing Directives 80/590/EEC and 89/109/EEC.

Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food (Text with EEA relevance).

---

<sup>1</sup> Listan innehåller referenser till den grundläggande lagstiftningen. Ändringarna i lagstiftningarna (som kan vara många) är inte medtagna. Inofficiella, konsoliderade versioner, som inkluderar ändringarna, hittas på <https://eur-lex.europa.eu/homepage.html>, och återfinns genom att söka efter lagstiftningens nummer (t.ex. 1907/2006) och sen välja "latest consolidated version" under rubriken för den aktuella lagstiftningen.

- Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives.
- Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition.
- Commission Regulation (EC) No 429/2008 of 25 April 2008 on detailed rules for the implementation of Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council as regards the preparation and the presentation of applications and the assessment and the authorisation of feed additives.
- Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC.
- Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council of 23 February 2005 on maximum residue levels of pesticides in or on food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC.
- Directive 2009/128/EC of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 establishing a framework for Community action to achieve the sustainable use of pesticides.
- Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products.
- Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products. *Repealed by Regulation (EU) 2019/6.*
- Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC.
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.



Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products.

2013/674/EU: Commission Implementing Decision of 25 November 2013 on Guidelines on Annex I to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products.

Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the safety of toys.

Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU.

Directive 2011/65/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 on the restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipment.

Directive 2000/53/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on end-of life vehicles.

Directive 2004/42/EC of the European Parliament and of the Council of 21 April 2004 on the limitation of emissions of volatile organic compounds due to the use of organic solvents in certain paints and varnishes and vehicle refinishing products and amending Directive 1999/13/EC.

Regulation (EC) No 648/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on detergents.

### *Utsläppsorienterad lagstiftning*

Directive 2010/75/EU of the European Parliament and of the Council of 24 November 2010 on industrial emissions (integrated pollution prevention and control).

Council Directive 91/271/EEC of 21 May 1991 concerning urban waste-water treatment.

Directive 2011/92/EU of the European Parliament and of the Council of 13 December 2011 on the assessment of the effects of certain public and private projects on the environment.

*Recipient-orienterad lagstiftning*

- Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy.
- Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on environmental quality standards in the field of water policy, amending and subsequently repealing Council Directives 82/176/EEC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC and amending Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council.
- Directive 2008/98/EC of the European Parliament and of the Council of 19 November 2008 on waste and repealing certain Directives.
- Commission Decision of 3 May 2000 replacing Decision 94/3/EC establishing a list of wastes pursuant to Article 1(a) of Council Directive 75/442/EEC on waste and Council Decision 94/904/EC establishing a list of hazardous waste pursuant to Article 1(4) of Council Directive 91/689/EEC on hazardous waste.
- Directive 2006/118/EC of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on the protection of groundwater against pollution and deterioration.
- Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption.
- Directive 2008/56/EC of the European Parliament and of the Council of 17 June 2008 establishing a framework for community action in the field of marine environmental policy (Marine Strategy Framework Directive).
- Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe.
- Directive 2004/107/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 relating to arsenic, cadmium, mercury, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air.
- Council Directive 89/391/EEC of 12 June 1989 on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health of workers at work.

Council Directive 98/24/EC of 7 April 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work (fourteenth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC).



# Kommittédirektiv 2018:25

## **Kombinationseffekter och gruppvis hantering av ämnen**

Beslut vid regeringssammanträde den 29 mars 2018

### **Sammanfattning**

En särskild utredare ska utreda hur gruppvis riskbedömning av farliga ämnen ska kunna öka och hur s.k. kombinationseffekter ska kunna beaktas.

Utredaren ska bl.a.

- kartlägga möjligheter, hinder och tidigare insatser inom relevanta EU-rättsakter för gruppvis hantering av ämnen,
- föreslå strategier för framtida gruppvis reglering och vid behov nödvändiga ändringar av relevanta EU-rättsakter för gruppvis hantering av ämnen,
- sammanställa det vetenskapliga kunskapsläget, kartlägga vilka möjligheter och hinder som finns i olika relevanta EU-rättsakter och tidigare insatser på området för kombinationseffekter, och
- föreslå strategier för att möjliggöra reglering baserat på eller med hänsyn till kombinationseffekter, föreslå andra strategier för att minska riskerna och vid behov föreslå nödvändiga ändringar av relevanta EU-rättsakter.

Uppdraget ska redovisas senast den 29 september 2019.

## Bakgrund

Traditionellt hanteras ett ämne i taget. Hänsyn tas sällan till den samlade exponeringen av samma ämne eller snarlika ämnen från olika källor eller exponeringsvägar, s.k. kumulativ exponering.

För kombinationseffekter finns en ökande kunskap om att sådana de facto kan förekomma, även om kunskapen fortfarande är låg. Detta innebär att dagens riskbedömningsmetodik systematiskt underskattar riskerna vid exponering för farliga kemiska ämnen. Frågan om hur olika ämnen samverkar i människor eller i miljön beaktas inte när kemiska ämnen riskbedöms och regleras.

Att hantera ämnen gruppvis utifrån kemisk struktur, verkningsmekanism, egenskaper eller användningsområde skulle leda till en kraftig förbättring av kemikaliekontrollen. Regeringen redovisar i propositionen På väg mot en giftfri vardag (prop. 2013/14:39) insatser som behövs för att nå etappmålen för miljökvalitetsmålet *Giftfri miljö*. Regeringen anför bl.a. att en generell kunskapsuppbyggnad behövs när det gäller kemikaliers kombinationseffekter. Vidare måste metoder som tar hänsyn till kombinationseffekter och kumulativ exponering vid riskbedömningar utvecklas och ändringar måste göras i relevanta regelverk.

Under senare år har kunskapen och intresset ökat för de effekter på människors hälsa och på miljön som en exponering för flera olika kemikalier samtidigt kan medföra. Dessa effekter kallas omväxlande kombinationseffekter, samverkans effekter och cocktaileffekter.

Riskbedömning av kemikalier görs vanligen ämne för ämne och tar inte hänsyn till den kombinerade effekten av flera kemikalier. Möjligheten att göra sammantagna bedömningar av flera ämnen begränsas i dag av att enkla verktyg saknas för att bedöma den sammantagna risken.

I december 2009 antog Europeiska unionens råd slutsatser om kombinationseffekter av kemikalier (17820/09). Som ett svar på miljöministrarnas rådslutsatser från december 2009 presenterade Europeiska kommissionen under våren 2012 ett meddelande om kombinationseffekter (COM/2012/0252). Meddelandet innehåller åtaganden som syftar till att stärka vägledning och koordinering mellan olika EU-rättsakter, men inga åtaganden om att se över relevanta EU-rättsakter. Kommissionen har inte genomfört de åtgärder som står i meddelandet. EU:s sjunde allmänna miljöhandlingsprogram slår fast att

strategier för att ta itu med kombinationseffekter behöver tas fram samt metoder utvecklas och tillämpas (PE-CONS 64/1/13). Europaparlamentet har vid upprepade tillfällen påpekat att EU:s kemikalielagstiftning måste ta hänsyn till de kombinerade effekterna av olika kemikalier på människors hälsa och på miljön.

Miljö kvalitetsmålet *Giftfri miljö* omfattar åtta etappmål om farliga ämnen. Gruppvis hantering av ämnen och kombinationseffekter ingår i två etappmål. Etappmålet *Kunskap om ämnens hälso- och miljöegenskaper* säger att beslut som fattas inom EU och internationellt ska innehålla åtgärder som innebär att "förutsättningar finns senast år 2015 för att relevanta regelverk kan beakta kombinationseffekter vid exponering för kemikalier". Etappmålet *Utveckling och tillämpning av EU:s kemikalierregler* säger att Reachförordningen och annan relevant EU-lagstiftning senast år 2020 ska tillämpas eller revideras, om så behövs, så att "det i ökad utsträckning blir möjligt att bedöma och pröva grupper av ämnen med liknande inneboende egenskaper, kemisk struktur eller användningsområde". Regeringen beskriver i propositionen *På väg mot en giftfri vardag* (2013/14:39), kap. 9.2, vilka insatser som behövs för att etappmålet ska nås och för att underlätta hanteringen av relevanta grupper av ämnen.

Diskussioner har länge förts om kombinationseffekter samt om hur ämnen bäst hanteras gruppvis. Det är komplexa frågor och mycket lite har hänt de senaste åren. En särskild utredare ska därför utreda hur riskbedömning av farliga ämnen ska kunna ske gruppvis samt hur s.k. kombinationseffekter ska kunna beaktas.

## Närmare om uppdraget

*Uppdraget om gruppvis hantering av ämnen: kartlägga möjligheter, hinder och tidigare insatser inom relevanta EU-rättsakter*

Traditionellt har farliga ämnen i de flesta fall hanterats ett och ett. Det riskerar bl.a. att leda till s.k. falsk substitution. Detta innebär att när ett farligt ämne förbjuds byts det ut mot ett mycket snarlikt ämne med samma önskvärda tekniska egenskaper. Dessvärre har det nya ämnet ofta samma eller liknande farliga egenskaper. Ett samlat grepp behöver tas om grupper av ämnen för att detta ska kunna undvikas. En kartläggning behövs av vilka möjligheter och hinder som finns i dag i relevanta EU-rättsakter för att hantera ämnen

gruppvis. Ansatsen att hantera ämnen gruppvis är inte ny, vissa försök har varit framgångsrika, andra inte. I syfte att dra lärdom och nytta av vunna erfarenheter behöver även dessa försök kartläggas. Utredaren ska

- kartlägga vilka möjligheter och hinder som finns för gruppvis hantering av ämnen inom relevanta EU-rättsakter,
- kartlägga tidigare försök, vare sig de lyckats eller inte, att hantera ämnen gruppvis inom relevanta EU-rättsakter, och
- redovisa slutsatser från kartläggningarna.

*Uppdraget om gruppvis hantering av ämnen: föreslå strategier för framtida gruppvis reglering samt vid behov nödvändiga ändringar av relevanta EU-rättsakter*

Ett förbud mot ett farligt ämne har ofta lett till att ett snarlikt, minst lika farligt ämne, har börjat användas i stället, s.k. falsk substitution. Grunden i EU:s kemikalielagstiftning är att ämnen hanteras ett och ett. I vissa fall måste dock ämnen kunna hanteras i grupp. Utredaren ska

- analysera resultaten från kartläggningarna och andra relevanta källor,
- föreslå strategier för hur ämnen med liknande farliga egenskaper kan hanteras gruppvis i implementeringen inom olika EU-rättsakter, och
- analysera och vid behov föreslå nödvändiga ändringar av relevanta EU-rättsakter som möjliggör reglering av grupper av kemikalier.

*Uppdraget om kombinationseffekter: sammanställa det vetenskapliga kunskapsläget, kartlägga vilka möjligheter och hinder som finns i olika relevanta EU-rättsakter och tidigare insatser på området*

Kunskapen om kombinationseffekter är bristfällig. Det vetenskapliga kunskapsläget för kombinationseffekter behöver därför sammanställas. I endast ett fåtal EU-rättsakter föreskrivs i dag att hänsyn ska tas till kombinationseffekter. Det behövs en kartläggning av vilka möjligheter och hinder som finns i relevanta EU-rättsakter för att



beakta exponering för flera olika kemiska ämnen samtidigt. I bl.a. EU:s sjunde allmänna miljöhandlingsprogram, de rådslutsatser som antogs under det svenska ordförandeskapet 2009 och i propositionen På väg mot en giftfri vardag (prop. 2013/14:39), anges åtgärder som skulle kunna bidra till att nå etappmålet om kunskap om ämnens hälso- och miljöegenskaper. Utredaren ska

- sammanställa forskningen inom området,
- kartlägga möjligheter och hinder i relevanta EU-rättsakter, och
- kartlägga tidigare insatser.

*Uppdraget om kombinationseffekter: föreslå strategier för att möjliggöra reglering baserat på eller med hänsyn till kombinationseffekter, föreslå andra strategier för att minska riskerna samt vid behov föreslå nödvändiga ändringar av relevanta EU-rättsakter*

Mot bakgrund av vilka möjligheter och eventuella hinder som finns och vad som tidigare gjorts behövs en tydlig bild av möjliga framgångsfaktorer. Utredaren ska

- föreslå strategier som möjliggör att hänsyn tas till kombinationseffekter,
- föreslå vid behov andra insatser som kan leda till en minskad risk för oönskade kombinationseffekter, och
- föreslå med utgångspunkt i ovan preciserade deluppdrag, vid behov nödvändiga ändringar av relevanta EU-rättsakter som möjliggör att hänsyn tas till kombinationseffekter.

## Konsekvensbeskrivningar

Utredarens förslag och beslutsunderlag ska följa kommittéförordningens (1998:1474) krav på konsekvensbeskrivningar och kostnadsberäkningar. Förslagen ska åtföljas av samhällsekonomiska konsekvensanalyser samt analyser av förslagets kostnadseffektivitet. Förslagen ska innehålla alternativa handlingsvägar. Om utredaren föreslår åtgärder som innebär kostnader ska utredaren föreslå en finansiering för de åtgärderna. Utredaren ska redovisa en miljöbedömning av förslagen.

## Samråd och redovisning av uppdraget

Utredaren ska genomföra uppdraget i nära dialog med berörda myndigheter, forskare, intresseorganisationer, företag, branschorganisationer och andra samhällsaktörer på området. Utredaren ska kartlägga och dra erfarenheter från liknande arbete i andra relevanta EU-länder.

Uppdraget ska redovisas (inklusive en engelsk översättning av betänkandet) till Regeringskansliet (Miljö- och energidepartementet) senast den 29 september 2019.

(Miljö- och energidepartementet)

# Statens offentliga utredningar 2019

## Kronologisk förteckning

---

1. Santiagokonventionen mot organhandel. S.
2. Ingen regel utan undantag – en trygg sjukförsäkring med människan i centrum. S.
3. Effektivt, tydligt och träffsäkert – det statliga åtagandet för framtidens arbetsmarknad. A.
4. Framtidsval – karriärvägledning för individ och samhälle. U.
5. Tid för trygghet. A.
6. En långsiktig, samordnad och dialogbaserad styrning av högskolan. U.
7. Skogsbränderna sommaren 2018. Ju.
8. Kamerabevakning i kollektivtrafiken – ett enklare förfarande. Ju.
9. Privat initiativrätt – planintressentens medverkan vid detaljplaneläggning. N.
10. Stöd för validering eller kompetensåtgärder i samband med korttidsarbete. Fi.
11. Biojet för flyget. M.
12. Nya befogenheter på konsumentskyddsområdet. Fi.
13. Agenda 2030 och Sverige: Världens utmaning – världens möjlighet. Fi.
14. Ett säkert statligt ID-kort – med e-legitimation. Ju.
15. Komplementär och alternativ medicin och vård – säkerhet, kunskap, dialog. S.
16. Ny kärntekniklag – med förtydligt ansvar. M.
17. Bebyggelse- och transportplanering för hållbar stadsutveckling. N.
18. För flerspråkighet, kunskapsutveckling och inkludering. Modersmålsundervisning och studiehandledning på modersmål. U.
19. Belastningsregisterkontroll i arbetslivet – behovet av utökad författningsstöd. A.
20. Stärkt kompetens i vård och omsorg. S.
21. Effektivt investeringsfrämjande för hela Sverige. UD.
22. Sveriges miljöövervakning – dess uppgift och organisation för en god miljöförvaltning. M.
23. Styrkraft i funktionshinderspolitiken. S.
24. Stärkt integritet i idrottens antidopningsarbete. Ku.
25. Genomförande av ändringar i utstationeringsdirektivet. A.
26. Organbevarande behandling för donation. S.
27. Rasistiska symboler. Praxisgenomgång och analys. Ju.
28. Komplementär och alternativ medicin och vård – ny lagstiftning. S.
29. God och nära vård. Vård i samverkan. S.
30. Moderna tillståndprocesser för elnät. I.
31. F-skattesystemet – en översyn. Fi.
32. Straffrättsligt skydd för barn som bevittnar brott mellan närstående samt mot uppmaning och annan psykisk påverkan att begå självmord. Ju.
33. Ökad statlig närvaro i Härnösand. Fi.
34. Förbättrat skydd för totalförsvaret. Fö.
35. Demokrativillkor för bidrag till civilsamhället.  
+ Demokrativillkor för bidrag till civilsamhället. Vägledning för handläggare. Ku.
36. Skattelättnad för arbetsresor. En avståndsberäknad och färdmedelsneutral skattereduktion för längre arbetsresor. Fi.
37. Kontroller vid högskoleprovet – ett lagförslag om åtgärder mot fusk. U.

38. Stora brottmål  
– nya processrättsliga verktyg. Ju.
39. En moderniserad radio- och tv-lag  
– genomförande av ändringar  
i AV-direktivet. Ku.
40. Jämlikhet i möjligheter  
och utfall i den svenska skolan. Fi.
41. Företagare i de sociala trygghets-  
systemen. N.
42. Digifysiskt vårdval. Tillgänglig  
primärvård baserad på behov  
och kontinuitet. S.
43. Med tillit följer bättre resultat  
– tillitsbaserad styrning och ledning  
i staten. Fi.
44. Ett bättre premiepensionssystem. S.
45. Framtidens kemikaliekontroll.  
Hantering av kombinationseffekter  
och gruppvis bedömning av ämnen. M.  
Future chemical risk management.  
Accounting for combination effects  
and assessing chemicals in groups. M.

# Statens offentliga utredningar 2019

## Systematisk förteckning

---

### Arbetsmarknadsdepartementet

Effektivt, tydligt och träffsäkert  
– det statliga åtagandet för framtidens arbetsmarknad. [3]

Tid för trygghet. [5]

Belastningsregisterkontroll i arbetslivet  
– behovet av utökad författningsstöd. [19]

Genomförande av ändringar i utstationeringsdirektivet. [25]

### Finansdepartementet

Stöd för validering eller kompetensåtgärder i samband med korttidsarbete. [10]

Nya befogenheter på konsumentskyddsområdet. [12]

Agenda 2030 och Sverige: Världens utmaning – världens möjlighet. [13]

F-skattesystemet – en översyn. [31]

Ökad statlig närvaro i Härnösand. [33]

Skattelättnad för arbetsresor.  
En avståndsberäknad och färdmedelsneutral skattereduktion för längre arbetsresor. [36]

Jämlikhet i möjligheter och utfall i den svenska skolan. [40]

Med tillit följer bättre resultat  
– tillitsbaserad styrning och ledning i staten. [43]

### Försvarsdepartementet

Förbättrat skydd för totalförsvaret. [34]

### Infrastrukturdepartementet

Moderna tillståndprocesser för elnät. [30]

### Justitiedepartementet

Skogsbränderna sommaren 2018. [7]

Kamerabevakning i kollektivtrafiken  
– ett enklare förfarande. [8]

Ett säkert statligt ID-kort

– med e-legitimation. [14]

Rasistiska symboler. Praxisgenomgång och analys. [27]

Straffrättsligt skydd för barn som bevittnar brott mellan närstående samt mot uppmaning och annan psykisk påverkan att begå självmord. [32]

Stora brottmål  
– nya processrättsliga verktyg. [38]

### Kulturdepartementet

Stärkt integritet i idrottens antidopningsarbete. [24]

Demokrativillkor för bidrag till civilsamhället.  
+ Demokrativillkor för bidrag till civilsamhället. Vägledning för handläggare. [35]

En moderniserad radio- och tv-lag  
– genomförande av ändringar i AV-direktivet. [39]

### Miljö- och energidepartementet

Biojet för flyget. [11]

Ny kärntekniklag  
– med förtydligt ansvar. [16]

Sveriges miljöövervakning  
– dess uppgift och organisation för en god miljöförvaltning. [22]

Framtidens kemikaliekontroll.  
Hantering av kombinationseffekter och gruppvis bedömning av ämnen. [45]

Future chemical risk management.  
Accounting for combination effects and assessing chemicals in groups. [45]

### Näringsdepartementet

Privat initiativrätt – planintressentens medverkan vid detaljplaneläggning. [9]

Bebyggelse- och transportplanering för  
hållbar stadsutveckling. [17]  
Företagare i de sociala trygghetssystemen.  
[41]

### **Socialdepartementet**

Santiagokonventionen mot organhandel. [1]  
Ingen regel utan undantag – en trygg  
sjukförsäkring med människan i  
centrum. [2]  
Komplementär och alternativ medicin och  
vård – säkerhet, kunskap, dialog. [15]  
Stärkt kompetens i vård och omsorg. [20]  
Styrkraft i funktionshinderspolitiken. [23]  
Organbevarande behandling för donation.  
[26]  
Komplementär och alternativ medicin  
och vård – ny lagstiftning. [28]  
God och nära vård. Vård i samverkan. [29]  
Digifysiskt vårdval. Tillgänglig primärvård  
baserad på behov och kontinuitet. [42]  
Ett bättre premiepensionssystem. [44]

### **Utbildningsdepartementet**

Framtidsval – karriärvägledning för  
individ och samhälle. [4]  
En långsiktig, samordnad och dialog-  
baserad styrning av högskolan. [6]  
För flerspråkighet, kunskapsutveck-  
ling och inkludering. Modersmåls-  
undervisning och studiehandledning  
på modersmål. [18]  
Kontroller vid högskoleprovet – ett  
lagförslag om åtgärder mot fusk. [37]

### **Utrikesdepartementet**

Effektivt investeringsfrämjande för hela  
Sverige. [21]