



EUROPÄISCHE KOMMISSION

Brüssel, den 13.9.2011  
KOM(2011) 558 endgültig

**BERICHT DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN  
RAT**

**Bericht über die Entwicklung, Validierung und rechtliche Anerkennung von  
Alternativmethoden für Tierversuche im Bereich kosmetischer Mittel (2009)**

(Text von Bedeutung für den EWR)

# **BERICHT DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN RAT**

## **Bericht über die Entwicklung, Validierung und rechtliche Anerkennung von Alternativmethoden für Tierversuche im Bereich kosmetischer Mittel (2009)**

(Text von Bedeutung für den EWR)

### **1. EINLEITUNG**

Hiermit wird der neunte Bericht der Kommission über die Entwicklung, Validierung und rechtliche Anerkennung von Alternativmethoden für Tierversuche im Bereich kosmetischer Mittel vorgelegt<sup>1</sup>. Er dient folgenden beiden Zwecken:

- Zum einen handelt es sich um den Bericht gemäß Artikel 9 der Richtlinie 76/768/EWG des Rates vom 27. Juli 1976 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über kosmetische Mittel (im Folgenden „Kosmetikrichtlinie“)<sup>2</sup>, der jedes Jahr vorzulegen ist. Hierin wird über Zahl und Art der 2009 im Zusammenhang mit kosmetischen Mitteln durchgeführten Tierversuche sowie über die Fortschritte bei der Entwicklung, Validierung und Anerkennung von Alternativmethoden für Tierversuche in der Europäischen Union und auf internationaler Ebene berichtet.
- Zum anderen werden das Europäische Parlament und der Rat davon in Kenntnis gesetzt, dass die unter die Einstellungsfrist 2013 fallenden Tierversuche aus technischen Gründen nicht vor dem 11. März 2013 vollständig ersetzt werden können.<sup>3</sup> Mit dem Bericht genügt die Kommission somit dem ersten Teil ihrer Pflicht gemäß Artikel 4a Nummer 2.3 der Kosmetikrichtlinie. Gemäß dieser Bestimmung erstattet die Kommission dem Europäischen Parlament und dem Rat entsprechend Bericht und legt im Einklang mit Artikel 251 des Vertrags einen Legislativvorschlag vor, falls sie aufgrund der bis 2011 durchgeführten Studien zu dem Schluss gelangt, „dass ein oder mehrere Versuche gemäß Absatz 2.1 aus technischen Gründen nicht vor Ablauf des Zeitraums gemäß Absatz 2.1 entwickelt und validiert werden können.“ Der Bericht greift dabei nicht dem vor, wie die Kommission dem zweiten Teil ihrer Pflicht nachkommt, d. h. der Entscheidung, was angesichts des Fehlens von Versuchsmethoden ohne Tiere zu tun ist.

---

<sup>1</sup> Es handelt sich um den fünften Bericht, der auf der Grundlage der 7. Änderung der Kosmetikrichtlinie erstellt wurde.

<sup>2</sup> Richtlinie des Rates vom 27. Juli 1976 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über kosmetische Mittel, ABl. L 262 vom 27.9.1976, S. 169.

<sup>3</sup> Frühere Angaben siehe „Report for establishing the timetable for phasing out animal testing for the purpose of the Cosmetics Directive“ unter [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm)

## **2. EINHALTUNG DES VERBOTS IN BEZUG AUF VERSUCHE UND INVERKEHRBRINGEN**

Gemäß der Kosmetikrichtlinie sollen Tierversuche im Zusammenhang mit kosmetischen Mitteln schrittweise verboten werden. Das Verbot von *Tierversuchen* bei kosmetischen Fertigprodukten gilt seit September 2004, das Verbot von Tierversuchen bei *Bestandteilen* oder *Kombinationen von Bestandteilen* seit März 2009. Seit März 2009 dürfen in der EU ferner keine kosmetischen Mittel und keine ihrer Bestandteile mehr *in Verkehr gebracht* werden, die an Tieren getestet wurden, und zwar unabhängig von der Herkunft dieser Produkte. Das Verbot des Inverkehrbringens gilt in Bezug auf alle Versuche außer diejenigen zur Untersuchung der komplexesten Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit, die zum Nachweis der Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel durchgeführt werden müssen (Toxizität bei wiederholter Verabreichung einschließlich Sensibilisierung der Haut und Karzinogenität, Reproduktionstoxizität und Toxikokinetik); für diese Versuche wurde die Frist bis März 2013 verlängert.

### **2.1. Daten über Tierversuche**

Für den vorliegenden Bericht haben sämtliche Mitgliedstaaten Angaben zu den Tierversuchen übermittelt, die 2009 zur Feststellung der Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel durchgeführt wurden. Da Tierversuche für Bestandteile seit 11. März 2009 verboten sind, durften Tests gemäß der Kosmetikrichtlinie nur vom 1. Januar bis zum 10. März 2009 durchgeführt werden. Im Jahr 2009 wurden insgesamt 344 Tiere für Versuche im Zusammenhang mit der Sicherheit kosmetischer Bestandteile verwendet (Tabelle 1). In den Jahren zuvor, in denen Tierversuche noch im gesamten Berichtszeitraum erlaubt waren, wurden 1 818 (2007) bzw. 1 510 (2008) Tiere verwendet.

Den übermittelten Angaben zufolge gab es Tierversuche in Bezug auf Bestandteile kosmetischer Mittel lediglich in Frankreich und Spanien. Diese Mitgliedstaaten legten ausführliche Informationen vor, etwa zum Versuchszeitraum, zu den toxikologischen Versuchsendpunkten, den für die Versuche verwendeten Tierarten und der Zahl der verwendeten Tiere (Tabelle 2). Die übrigen 25 Mitgliedstaaten meldeten, dass 2009 auf ihrem Staatsgebiet keine derartigen Tierversuche durchgeführt wurden.

Zahl der in den Mitgliedstaaten verwendeten Tiere (2009) – Tabelle 1

	<b>ZAHL DER VERWENDETOREN TIERE</b>	<b>VERWENDETE TIERE</b>
SPANIEN	42	Kaninchen
FRANKREICH	302	Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen
Insgesamt	344	

Zahl der für die einzelnen toxikologischen Endpunkte verwendeten Tiere (2009) – Tabelle 2

<b>VERSUCHSARTEN / LÄNDER</b>	<b>SPANIEN</b>	<b>FRANK- REICH</b>
Hautreizung	24	12

Augenreizung	18	3
Sensibilisierung der Haut		175
Nicht letale Toxizität		72
Sonstiges		40

## 2.2. Kontrolle und Überwachung des Verbots in Bezug auf Versuche und Inverkehrbringen

Die Durchführung von *Tierversuchen* wird von den Mitgliedstaaten streng kontrolliert; die entsprechenden Kontrollen werden ab dem 1. Januar 2013 auf der Grundlage der Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere<sup>4</sup> weiter verstärkt. Es wurde ein Fall gemeldet, in dem der Verdacht bestand, dass nach dem Stichtag 11. März 2009 Tierversuche durchgeführt wurden, woraufhin die zuständigen Behörden die geeigneten Maßnahmen ergriffen.

In Bezug auf das Verbot des *Inverkehrbringens* meldeten die Mitgliedstaaten, dass sie zur Durchsetzung des Verbots aktiven Gebrauch von den vorhandenen Marktüberwachungsinstrumenten gemacht hätten. Als wichtigstes Instrument wird die Kontrolle der Produktinformationsdatei gemäß Artikel 7a Absatz 1 Buchstabe h der Kosmetikrichtlinie genannt. Die Kontrolle der Bestimmungen über das Verbot in Bezug auf Versuche und Inverkehrbringen ist Teil einer von den Mitgliedstaaten vereinbarten Checkliste zur Überprüfung der Produktdaten. Einige Mitgliedstaaten meldeten, dass sie die Marktüberwachungsbehörden speziell auf die Verbote aufmerksam gemacht und Schulungen angeboten hätten. Nach den bisherigen Erfahrungen der Mitgliedstaaten wurde nicht gegen das Verbot des Inverkehrbringens verstoßen.

Die Mitgliedstaaten teilten jedoch auch mit, dass die Gewährleistung einer strengen Marktüberwachung weiterhin mit Schwierigkeiten verbunden sei, da die verfügbaren Ressourcen begrenzt seien und die Gefahr bestehe, dass die Hersteller in der Produktinformationsdatei weniger Angaben machten, um Angaben über Tierversuche zu umgehen.

---

<sup>4</sup> Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (ABl. L 276 vom 20.10.2010, S. 33).

### **3. FORTSCHRITTE BEI ENTWICKLUNG, VALIDIERUNG UND RECHTLICHER ANERKENNUNG VON ALTERNATIVMETHODEN**

#### **3.1. In der Europäischen Union**

##### **3.1.1. Verfügbarkeit von Alternativen für die Endpunkte mit Einstellungsfrist 2009**

Das seit 2009 geltende Verbot des Inverkehrbringens deckt folgende Endpunkte ab: hautätzende Wirkung, Hautreizung, dermale Resorption, Mutagenität/Gentoxizität, Fototoxizität, akute Toxizität und Augenreizung.<sup>5</sup>

Tierversuche vollständig ersetzende Alternativmethoden stehen derzeit für folgende Endpunkte zur Verfügung: hautätzende Wirkung, Hautreizung, dermale Resorption und Fototoxizität; für die Endpunkte Augenreizung, akute Toxizität und Mutagenität/Gentoxizität besteht nur teilweiser Ersatz. Auf die genannten Endpunkte findet das Verbot in Bezug auf Versuche und Inverkehrbringen in vollem Maße Anwendung; anders als bei den Endpunkten mit der Frist 2013 können keine außerhalb der Europäischen Union erstellten Daten herangezogen werden, so dass sich die Industrie auf die vorhandenen Daten stützen muss.

In der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 der Kommission wurden alle rechtlich anerkannten Prüfmethoden für die Endpunkte mit der Frist 2009 zusammengeführt. Einen Überblick über die rechtlich anerkannten Prüfmethoden bietet das Tracking System for Alternative test methods Review, Validation and Approval in the Context of EU Regulations on Chemicals (TSAR) (System zur Verfolgung der Prüfung, Validierung und Genehmigung alternativer Testmethoden im Rahmen des EU-Chemikalienrechts)<sup>6</sup>. Keiner der betreffenden Tierversuche ist speziell auf kosmetische Mittel ausgerichtet, und es wurden auch keine der bisher validierten Alternativmethoden ausschließlich bei Bestandteilen kosmetischer Mittel angewandt. Anhang IX der Kosmetikrichtlinie wurde folglich nicht geändert, so dass dort keine spezifischen Alternativmethoden verzeichnet sind.

Der zuständige wissenschaftliche Ausschuss der Europäischen Kommission, der Wissenschaftliche Ausschuss „Verbrauchersicherheit“ (SCCS), hat vor kurzem eine aktualisierte Fassung der Leitlinien „Notes of Guidance“<sup>7</sup> angenommen, in denen er die Anwendung von Alternativmethoden bei der Sicherheitsbewertung beschreibt. Im Juni 2010 hat der Ausschuss die Stellungnahme „Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients“<sup>8</sup> veröffentlicht.

##### **3.1.1.1 Mutagenität/Gentoxizität**

Zur Prüfung der Mutagenität/Gentoxizität eignen sich die In-vitro-Tests noch nicht gut genug, da sie zu empfindlich sind und so möglicherweise zu viele Bestandteile ausgeschlossen würden. Aus diesem Grund arbeitet das Europäische Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden (European Centre for the Validation of Alternative Methods – ECVAM) der Gemeinsamen Forschungsstelle an der Verbesserung der derzeitigen In-vitro-Testbatterie.

<sup>5</sup> Siehe Zeitplan von 2004 in SEK(2004) 1210, [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/antest/sec\\_2004\\_1210\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/antest/sec_2004_1210_en.pdf)

<sup>6</sup> <http://tsar.jrc.ec.europa.eu/>

<sup>7</sup> „The SCCS'S Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation“, 7<sup>th</sup> Revision, SCCS/1416/11,

<sup>8</sup> [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_s\\_004.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_004.pdf)  
SCCS/1358/10, [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_s\\_002.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf)

Der europäische Verband der Kosmetikindustrie (Colipa) arbeitet schwerpunktmäßig an der Entwicklung von Gentoxizitätstests auf der Grundlage von 3D-Modellen der menschlichen Haut und eines Programms zum Thema Hautstoffwechsel beim Menschen, in dessen Mittelpunkt die Bewertung der Sicherheit topisch aufgetragener Substanzen steht.

### 3.1.1.2 Augenreizung und akute Toxizität

Für die Prüfung der Augenreizung und der akuten Toxizität hat das ECVAM mehrere Tests validiert, aber keiner von ihnen kann für sich genommen die Tierversuche bei der Risikobewertung vollständig ersetzen. Prüfstrategien, die die validierten Tests miteinander kombinieren, werden derzeit entwickelt und evaluiert. Weitere Ergebnisse werden noch im Jahr 2011 erwartet. Bezuglich der Prüfung der akuten Toxizität wurde eine bereits validierte Prüfmethode darauf hin evaluiert, ob sich mit ihr Substanzen mit  $LD_{50} > 2000 \text{ mg/kg}$  ermitteln lassen. Die entsprechende Studie wird derzeit vom Wissenschaftlichen Beratenden Ausschuss des ECVAM einem Peer-Review unterzogen.

### 3.1.2. Verfügbarkeit von Alternativen für die Endpunkte mit Umsetzungsfrist 2013

Bei der Bewertung der Verfügbarkeit von Alternativen für die Endpunkte mit Umsetzungsfrist 2013 hat die Kommission weitreichende Gutachten eingeholt und die Öffentlichkeit konsultiert. Die betreffenden Interessenträger (Industrie, Nichtregierungsorganisationen) sowie die EU-Mitgliedstaaten und der SCCS wurden aufgefordert, wissenschaftliche Sachverständige zu benennen. Unter der Leitung des ECVAM haben die benannten Sachverständigen den Sachstand bei den Alternativmethoden und ihr Potenzial untersucht. Die Sachverständigen wurden ferner gebeten, realistisch einzuschätzen, wie lange es dauert (für den Fall, dass es noch keine entsprechenden Methoden gibt), bis solche Methoden so weit entwickelt sind, dass sie für eine Validierung in Frage kommen, d. h. die Kriterien für die Prävalidierung<sup>9</sup> erfüllen. Um ein möglichst breit angelegtes Feedback zu erhalten, führte die Kommission vom 23. Juli bis zum 15. Oktober 2010 eine öffentliche Konsultation<sup>10</sup> zu dem von den Sachverständigen erstellten Berichtsentwurf durch. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser öffentlichen Konsultation kann auf der Kommissions-Website<sup>11</sup> eingesehen werden. Die Mehrheit derjenigen, die an der Konsultation teilnahmen, stimmten den Schlussfolgerungen des Berichts insgesamt zu; einige hielten jedoch die verfügbaren Methoden bereits für so ausgereift, dass sie für die Bewertung der Sicherheit kosmetischer Mittel herangezogen werden könnten, und fanden, dass nicht genug auf die Prädiktivität der verfügbaren Alternativmethoden abgehoben werde.<sup>12</sup>

Als Ergebnis wurde der Sachverständigenbericht „Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing: Current Status and Future Prospects – 2010“ vorgelegt, der auf der Kommissions-Website<sup>13</sup> abrufbar ist und auch in einer Fachzeitschrift<sup>14</sup> erschienen ist. In dem

<sup>9</sup> Bei der Prävalidierung handelt es sich um eine Untersuchung kleineren Umfangs, die in mehreren Labors durchgeführt wird und mit der die Voraussetzungen für die Validierung eines Tests in großem Umfang und in einem offiziellen Rahmen bewertet werden.

<sup>10</sup> Siehe [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/public\\_consultation/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/public_consultation/index_en.htm)

<sup>11</sup> Siehe [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm)

<sup>12</sup> Siehe beispielsweise BUAV, „Meeting the Deadline of the 2013 EU Marketing Ban. A Scientific Review of Non-Animal Tests for Cosmetics“, 2011.

<sup>13</sup> Siehe [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm)

<sup>14</sup> „Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010“ in: Archives of Toxicology: Band 85, Ausgabe 5 (2011), S. 367.

Bericht werden die Alternativmethoden, die derzeit entwickelt werden, zusammenfassend beschrieben.

### 3.1.2.1. Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Toxizität bei wiederholter Verabreichung tritt auf, wenn infolge der wiederholten Exposition über lange Zeit gegenüber einem chemischen Stoff eine anhaltende oder sich zunehmend ausweitende Funktionsstörung in Zellen, Organen oder mehreren Organsystemen auftritt.

Alternativmethoden wurden bisher hauptsächlich zu dem Zweck entwickelt, eigenständige Methoden zur Vorhersage der Auswirkungen auf bestimmte Zielorgane bereitzustellen. Sechs der häufigsten Zielbereiche in Bezug auf die Toxizität bei wiederholter Verabreichung (Leber, Nieren, Zentralnervensystem, Lunge, Herz-Kreislaufsystem, blutbildendes System) werden von In-vitro-Modellen abgedeckt. Um eine quantitative Risikobewertung vornehmen zu können, wird jedoch ein integrierter Ansatz benötigt, d. h. ein Ansatz, der bei der Funktionsweise und der die Toxizität verursachenden Störung der biologischen Reaktionspfade ansetzt.

Erste Versuche mit computergestützten Modellrechnungsverfahren, die neben den In-vitro-Verfahren bestehen, lassen vermuten, dass sich Modelle entwickeln lassen, mit denen sich aussagekräftige Vorhersagen in Bezug auf die chronische Toxizität bzw. die Toxizität bei wiederholter Verabreichung treffen lassen. Einige wenige solcher Modelle gibt es bereits. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren sogenannte „-omik“-Verfahren entwickelt, die dazu dienen, die Toxizität zu ergründen und sie letztendlich vorhersagen zu können.

Die meisten dieser Prüfmethoden und Tools befinden sich jedoch noch im Forschungs- und Entwicklungsstadium. Diese Methoden können sich bei der Gefahrenerkennung in Bezug auf die Toxizität von Zielorganen oder zum Zweck der Erfassung mechanistischer Angaben als nützlich erweisen; nach derzeitigem Stand kann jedoch keine von ihnen im Zusammenhang mit der Toxizität bei wiederholter Verabreichung eine Bewertung des quantitativen Risikos leisten. Dafür wird ein integrierter Ansatz benötigt.

Um dem Mangel an Methoden als Ersatz für Tierversuche bei der Bewertung toxischer Wirkungen infolge chronischer Exposition abzuhelpfen, hat die Kommission die Forschungsmaßnahme „Towards the replacement of repeated dose systemic toxicity testing in human safety assessment“<sup>15</sup> mit einem Budget von 25 Mio. EUR aufgelegt. In der Folge wurde im Januar 2011 mit der Arbeit an 7 neuen Forschungsprojekten auf diesem Gebiet begonnen. Mit diesen Projekten sollen im Rahmen einer engen Zusammenarbeit die wissenschaftlichen Grundlagen für künftige Prüfmethoden mit einem höheren prädiktiven Wert gelegt werden, die schneller zu Ergebnissen führen und kostenkünftiger sind als Tierversuche. Im Rahmen der Projekte werden die Forschungsanstrengungen von mehr als 70 europäischen Universitäten, öffentlichen Forschungsanstalten und Unternehmen gebündelt. Der Kosmetikverband Colipa hat sich dazu verpflichtet, weitere 25 Mio. EUR zu diesen Projekten beizusteuern.

Insgesamt wird nicht damit gerechnet, dass die Tierversuche bis 2013 vollständig durch rechtlich anerkannte Prüfmethoden/-strategien ersetzt werden können. Da es extrem schwierig ist, Tierversuche vollständig ersetzende Alternativmethoden zur Bewertung der Toxizität bei

---

<sup>15</sup>

FP7-Health-2010-Alternative Testing

wiederholter Verabreichung zu entwickeln, konnten die Sachverständigen zeitlich nicht genau eingrenzen, bis wann dies voraussichtlich gelingen wird.

Ein bestimmter Endpunkt für die Bewertung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung ist die Sensibilisierung der Haut. Dieser toxikologische Endpunkt wird im Zusammenhang mit chemischen Stoffen verwendet, die die inhärente Fähigkeit besitzen, Hautallergien auszulösen.

Im Bereich der Gefahrenerkennung wurden mehrere Alternativmethoden entwickelt. Entscheidungen im Zusammenhang mit der Risikobewertung lassen sich jedoch nicht ausschließlich auf Daten stützen, die mit diesen Prüfmethoden gewonnen wurden, da sie keine Angaben über die Potenz liefern. Um die bestehenden In-vivo-Tests vollständig ersetzen zu können, brauchen nicht alle mechanistischen Schritte der Hautsensibilisierung nachgeahmt werden. Es ist derzeit jedoch nicht absehbar, welche Tests miteinander kombiniert werden müssten, damit Aussagen über die Potenz einzelner chemischer Stoffe und Expositionsszenarien getroffen werden können. Dementsprechend wurde eine Auswahl an Prüfmethoden geprüft, die eine Bandbreite mechanistischer Schritte abdecken und die erforderlichen Angaben liefern könnten. Der Colipa ist es bereits gelungen, 3 In-Vitro-Prüfmethoden zur Ermittlung potenzieller Sensibilisatoren zu entwickeln.<sup>16</sup> Derzeit laufen bei der Colipa 9 Projekte zur Erforschung und Entwicklung von Prüfmethoden in diesem Bereich.

Die Sachverständigen gehen davon aus, dass die In-vivo-Methoden 2013 noch nicht vollständig ersetzt sein werden. Sie rechnen damit, dass die Wissenschaft zwischen 2017 und 2019 in der Lage sein dürfte, die erforderlichen Daten zu liefern, so dass anhand einer Auswahl an Alternativmethoden Aussagen zur Bewertung des Risikos der Hautsensibilisierung getroffen werden könnten. Eine Gefahrenerkennung, die ohne Angaben über die Potenz auskommt, ist möglicherweise schon früher möglich; mit dieser ließen sich die Stoffe ermitteln, die keine Sensibilisatoren sind.

Ein weiterer bestimmter Endpunkt bei der Bewertung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung ist die Karzinogenität. Die Karzinogenese ist ein komplexer multifaktorieller Langzeitprozess, der sich aus einer Sequenz verschiedener Stadien zusammensetzt. Bei den Karzinogenen werden je nach ihrer vermuteten Wirkungsweise üblicherweise zwei Arten unterschieden: gentoxische Karzinogene, die durch ihre Wechselwirkung mit der DNA und/oder den Zellstrukturen die Gesamtheit des Genoms beeinträchtigen, und nichtgentoxische Karzinogene, die ihre karzinogene Wirkung über andere Mechanismen entfalten.

Es gilt als erwiesen, dass Kurzzeit-In-vitro-Untersuchungen in Kombination mit Kurzzeit-In-vivo-Untersuchungen, einschließlich Gentoxizitätsprüfungen, die Angaben liefern können, die benötigt werden, um das Gentoxizitätspotenzial von Stoffen bewerten zu können. Zur Bewertung des Risikos bei nichtgentoxischen chemischen Stoffen müssen Studien zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung (typischerweise über 90 Tage) durchgeführt werden.

Es stehen mehrere Kurzzeit-In-vitro-Tests zur Verfügung, die sich in verschiedenen Entwicklungs- und Anerkennungsstadien befinden. Sie können aber die Tierversuche, mit

---

<sup>16</sup> Direct peptide reactivity assay (DPRA), Human Cell Line Activation Test (h-CLAT) und Myeloid U937 Skin Sensitisation Test (MUSST).

denen die Unbedenklichkeit der Bestandteile kosmetischer Mittel nachgewiesen werden muss, zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig ersetzen. Die derzeitigen Alternativmethoden zielen ausschließlich auf die Gefahrenbewertung ab und eignen sich noch nicht dazu, Risikobewertungen durch die erforderlichen quantitativen Angaben zu Dosis/Reaktion zu stützen. Bei einigen Stoffklassen lässt sich das karzinogene Potenzial jedoch möglicherweise mithilfe der verfügbaren Alternativmethoden hinreichend ausschließen, und zwar im Wege der Beurteilung der Beweiskraft.

Laut den Sachverständigen werden bis 2013 keine Alternativmethoden zur Verfügung stehen; sie können keine Angaben darüber machen, bis wann sich die Tierversuche, die zur umfassenden Bewertung des karzinogenen Potenzials chemischer Stoffe derzeit noch benötigt werden, vollständig ersetzen lassen.

### 3.1.2.2. Reproduktionstoxizität

Unter den Begriff Reproduktionstoxizität wird ein breites Spektrum an schädlichen Wirkungen gefasst, die in verschiedenen Phasen des Reproduktionszyklus nach Exposition(en) gegenüber einem Giftstoff auftreten können; beeinträchtigt werden können die Fruchtbarkeit, das Sexualverhalten, die Einnistung des Embryos, die Entwicklung des Embryos/Fetus, die Geburt, die postnatale Adaptation sowie das Wachstum und die Entwicklung bis zur Geschlechtsreife.

Von den verschiedenen Phasen des Reproduktionszyklus gilt die embryonale/fetale Entwicklung als eine der kritischsten. Es wurde beträchtliche Arbeit in die Entwicklung vielversprechender In-vitro-Tests investiert, mit denen sich das teratogene Potenzial von Stoffen ermitteln lässt; hierzu gehören der Test auf der Grundlage von Zebrabärbling-Embryonen und Modelle auf der Grundlage pluripotenter embryonaler Stammzellen. Die Alternativmethoden sind aber neben ihrer derzeitigen Funktion als mechanistische Grundlage und als Screening-Tool zusätzlich in ihrer Funktion als Bestandteil integrierter Prüfstrategien zur Vornahme rechtlich anerkannter Toxizitätsbewertungen umfassender zu definieren.

Aufgrund der komplexen Reproduktion bei Säugetieren werden integrierte Prüfstrategien benötigt, die allen Anforderungen an die Gefahrenerkennung und die Risikobewertung gerecht werden können. Einen vielversprechenden Ansatz bietet hier der Einsatz der kürzlich eingerichteten umfassenden Datenbanken, in denen die toxikologischen Daten erfasst werden, die aus standardisierten Tierversuchen gewonnen wurden.

Für die Entwicklung einer entsprechenden Prüfstrategie setzen die Sachverständigen einen Zeitraum von über 10 Jahren an.

### 3.1.2.3. Toxikokinetik

Die Toxikokinetik gibt Auskunft über das Eindringen eines Giftstoffs in den Körper und seinen Verbleib im Körper; hierzu gehören Resorption, Verteilung, Metabolisation (Erzeugung weniger toxischer Metaboliten (Detoxifikation) oder in bestimmten Fällen stärker toxischer Metaboliten) und Exkretion.

Die Toxikokinetik bietet einen wichtigen Bestand an Informationen für Alternativmethoden zur Prüfung auf systemische Toxizität. Für die meisten Schritte und Mechanismen, die der Toxikokinetik der Bestandteile kosmetischer Mittel zugrunde liegen, steht eine ganze Palette an In-vitro-/In-silico-Methoden zur Verfügung, die sich in unterschiedlichen

Entwicklungsstadien befinden. Einige dieser Methoden wurden im Rahmen von EU-Projekten finanziell unterstützt, wie z. B. Predict-IV. Nicht abgedeckt von den vorhandenen In-vitro-/In-silico-Methoden wird dagegen die Exkretion. Zudem fehlt es an Erfahrung mit der Resorption durch die Lungenalveolen, weshalb die Forschung und Entwicklung in diesem Bereich intensiviert werden sollte, da dieser Expositionsweg bei kosmetischen Mitteln eine wichtige Rolle spielt.

Laut Schätzung der Sachverständigen werden Alternativmethoden zur Vorhersage der renalen und biliären Exkretion sowie zur Resorption in der Lunge frühestens nach 5- bis 7-jähriger Entwicklungsphase bereitstehen. Für die Entwicklung eines integrierten Ansatzes, der die Ergebnisse der In-vitro-/In-silico-Methoden durch toxikokinetische In-silico-Modellrechnungen zusammenführen und Tierversuche schließlich vollständig ersetzen soll, wird eine noch längere Zeitspanne veranschlagt.

### **3.2. Auf internationale Ebene**

Die Kommission misst der Validierung und der rechtlichen Anerkennung von Alternativmethoden beim regelmäßigen sektorbezogenen Dialog über Regulierungsfragen auf multilateraler wie auch auf bilateraler Ebene einen hohen Stellenwert bei.

#### *3.2.1. Multilaterale Ebene*

Die Kommission arbeitet im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit in Regulierungsfragen zu Kosmetika („International Cooperation on Cosmetic Regulation“ – ICCR) weiter aktiv mit den zuständigen Stellen der Vereinigten Staaten von Amerika, Japans und Kanadas zusammen. Die im September 2008 angestoßene internationale Zusammenarbeit bei alternativen Prüfmethoden („International Cooperation on Alternative Test Methods“ – ICATM) wurde im April 2009 in Form einer Absichtserklärung über die Zusammenarbeit festgeschrieben und ist seitdem gut etabliert. Die an der ICATM beteiligten Staaten arbeiten aktiv an der Validierung von Alternativmethoden und erstatten im Rahmen der ICCR regelmäßig Bericht über ihre Zusammenarbeit. Seit März 2011 beteiligt sich auch die zuständige Validierungsstelle Südkoreas an der ICATM.

Die Kommission nimmt ferner eine führende Rolle bei der Förderung von Entwicklung und Validierung von Alternativmethoden innerhalb der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) ein.

2010 nahm die OECD einen Leitfaden für alternative Prüfmethoden sowie entsprechende Leitlinien an; diese stützten sich auf Untersuchungen zur Validierung sowie auf Bewertungen durch die Validierungsstellen der an der ICATM beteiligten Staaten auf dem Gebiet der Hautreizung (neue Prüfmethode TG 439 für 3 In-vitro-Prüfmethoden), der genetischen Toxizität (neue Prüfmethode TG 487 für den In-vitro-Mikronukleus-Test), der Methoden zur Reduzierung und erträglicheren Gestaltung der Prüfung auf Hautsensibilisierung sowie auf dem Gebiet der akuten oralen Toxizität. An der ICATM beteiligte Organisationen führen derzeit mehrere internationale Validierungsstudien durch.

#### *3.2.2. Bilaterale Ebene*

Fragen der Validierung und der rechtlichen Anerkennung von Alternativmethoden stehen ebenfalls im Mittelpunkt der verschiedenen bilateralen Gespräche über Regulierungsangelegenheiten, die mit den wichtigsten Handelspartnern geführt werden. Hieran beteiligt sind u. a. die Vereinigten Staaten und Japan, die sich ebenfalls an der ICCR

beteiligen. Auch in den bilateralen Beziehungen mit China wird dem Thema große Bedeutung eingeräumt.

#### 4. FAZIT

Im Hinblick auf die seit 2003 (Jahr der Einführung der geltenden Bestimmungen) erfolgten Entwicklungen stellen sich Sachstand und Perspektive insgesamt positiv dar. Tierversuche zur Prüfung kosmetischer Mittel gehören in der Europäischen Union ein für allemal der Vergangenheit an. Das entsprechende Verbot wurde wirksam umgesetzt und wird gut kontrolliert. Die Zahl der bei Tierversuchen verwendeten Tiere hat sich über die Jahre auf 344 reduziert (Zahl der vor Inkrafttreten des vollständigen Verbots in den ersten Monaten des Jahres 2009 registrierten Tiere).

Für 5 der 7 für die Sicherheit kosmetischer Mittel maßgeblichen Endpunkte mit Einstellungsfrist 2009 stehen derzeit Alternativmethoden zur Verfügung. Die Methoden zur Prüfung von Mutagenizität/Gentoxizität werden derzeit verbessert. Bei den verbleibenden beiden Endpunkten „Augenreizung“ und „akute Toxizität“ sind Fortschritte zu verzeichnen.

Für die Prüfung der 3 toxikologischen Endpunkte, die unter die Einstellungsfrist 2013 fallen, werden vor Inkrafttreten des Verbots des Inverkehrbringens keine validierten Alternativmethoden zur Verfügung stehen. Dank intensiver Anstrengungen konnten aber mehrere Methoden entwickelt werden, mit denen sich Tierversuche teilweise ersetzen lassen. Ein vollständiger Ersatz der Tierversuche ist zum jetzigen Zeitpunkt aber noch nicht möglich.

Fortschritte konnten auch bei der internationalen Zusammenarbeit verzeichnet werden; hier wirbt die Europäische Union für Vertrauen in die Alternativmethoden und arbeitet gemeinsam mit ihren internationalen Partnern an der Validierung der Prüfmethoden. Eine weitere positive Entwicklung ist die Stärkung des übergeordneten Rahmens für Tierversuche durch die Annahme der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, die insbesondere der Validierung und der Rolle des ECVAM einen höheren Stellenwert beimisst. Der vorliegende Bericht zeigt ferner, dass beträchtliche Mittel für die Forschung<sup>17</sup> bereitgestellt werden und wurden und dass die Kosmetikindustrie einen aktiven Beitrag hierzu leistet.

Die Kommission untersucht derzeit eingehend die möglichen Auswirkungen des im Bericht beschriebenen Sachstands auf das Wohlbefinden der Tiere, die Sicherheit der in der EU erhältlichen kosmetischen Mittel für die Verbraucher und das soziale und wirtschaftliche Umfeld.<sup>18</sup> Sie prüft alle Optionen und entscheidet dann auf der Grundlage dieser Folgenabschätzung, ob sie dem Europäischen Parlament und dem Rat in Bezug auf die Umsetzungsfrist 2013 einen Vorschlag unterbreiten wird.

---

<sup>17</sup> Einen Überblick über die Forschungsarbeiten in diesem Bereich vermittelt das Dokument „Alternative Testing Strategies – Progress Report 2010, Replacing, Reducing and refining use of animals in research“ (<http://axlr8.eu/axlr8-2010-progress-report.pdf>)

<sup>18</sup> Siehe die im Rahmen einer gezielten Konsultation der Interessenträger abgegebenen Beiträge unter [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm)