

I

(Veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

RICHTLINIE 2001/79/EG DER KOMMISSION

vom 17. September 2001

zur Änderung der Richtlinie 87/153/EWG des Rates zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung⁽¹⁾, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2001/46/EG des Europäischen Parlaments und Rates⁽²⁾, insbesondere auf Artikel 5,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Richtlinie 87/153/EWG des Rates vom 16. Februar 1987 zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung⁽³⁾, zuletzt geändert durch die Richtlinie 95/11/EG⁽⁴⁾, sollte entsprechend der Weiterentwicklung des wissenschaftlichen und technischen Kenntnisstandes geändert werden.

(2) Es hat sich gezeigt, dass die zunehmende Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit darstellt. Die durch den Einsatz von Antibiotika als Zusatzstoffe von Futtermitteln verursachte Resistenz hat auch Anteil an der Gesamtresistenz. Daher sollten die Leitlinien für andere Zusatzstoffe als Mikroorganismen und Enzyme durch eine Vorschrift ergänzt werden, die verlangt, dass das Dossier eine Risikobewertung hinsichtlich der Auswahl von Antibiotika und/oder der Übertragung einer Antibiotikaresistenz wie auch hinsichtlich einer erhöhten Persistenz und Ausscheidung von Darmpathogenen beinhaltet, um Sicherheit bei der Verwendung solcher Zusatzstoffe zu gewährleisten. Zu diesem Zweck sollte auch festgelegt werden, welche Daten für die Risikobewertung erforderlich sind und welche Verfahren anzuwenden sind.

(3) Ergänzend hierzu sollten Kriterien aufgestellt werden für die Bewertung des Risikos, dem der Verbraucher durch den Verzehr von Lebensmitteln ausgesetzt sein könnte, die Rückstände des Zusatzstoffs oder seiner Metaboliten enthalten. Unter Zugrundelegung der Rückstandsstudien sollten gegebenenfalls Höchstwerte für Rückstände (MRL) und Wartezeiten festgelegt werden.

(4) Da die Futtermittelzusatzstoffe in der Regel über einen langen Zeitraum angewandt werden, sind ihre Umweltauswirkungen von Bedeutung, und die genannten Leitlinien sollten daher durch Kriterien für die Bewertung des Risikos ergänzt werden, ob sich der Zusatzstoff selbst oder die aus ihm gewonnenen Erzeugnisse schädlich auf die Umwelt auswirken, sei es direkt oder dadurch, dass tierische Ausscheidungen in die Umwelt gelangen. Zur Bestimmung dieser Auswirkungen sollte ein schrittweiser Ansatz mit Phase-I- und Phase-II-Studien verfolgt werden.

(5) Die Leitlinien sollten ergänzt werden durch zusätzliche Informationen darüber, wie Arbeitnehmer und Anwender dem Zusatzstoff gegenüber exponiert sein können. Es sollte eine Expositionsbewertung vorgelegt werden, sodass entsprechende Maßnahmen ergriffen werden können.

(6) Das Vertrauen in die Qualität und Objektivität der Dossiers ließe sich dadurch verbessern, dass ihnen eine kritische Bewertung durch eine unabhängige Person mit anerkannter Sachkunde beigelegt würde. Welche Punkte im einzelnen zu bewerten sind, sollte in den Leitlinien festgelegt werden.

(7) Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Leitlinien durch spezifischere Kriterien für Wirksamkeitsprüfungen ergänzt werden sollten.

⁽¹⁾ ABl. L 270 vom 14.12.1970, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 234 vom 1.9.2001, S. 55.

⁽³⁾ ABl. L 64 vom 7.3.1987, S. 19.

⁽⁴⁾ ABl. L 106 vom 11.5.1995, S. 23.

- (8) Gemäß Artikel 9b Absatz 1 der Richtlinie 70/524/EWG gilt die Zulassung von Zusatzstoffen gemäß Artikel 2 Buchstabe aaa) der genannten Richtlinie für die Dauer von 10 Jahren, wonach der Inhaber der Zulassung deren Verlängerung um weitere 10 Jahre beantragen kann. Es ist erforderlich, Leitlinien darüber aufzustellen, welche Informationen ein solcher Verlängerungsantrag und das zugehörige Dossier enthalten müssen.
- (9) Gemäß Artikel 9c Absatz 3 der Richtlinie 70/524/EWG dürfen nach Ablauf von 10 Jahren nach der Erstzulassung eines Stoffes die Ergebnisse der Bewertung oder eines Teils der Bewertung, die sich auf die wissenschaftlichen Daten und Angaben des Dossiers stützt, das für die Zulassung maßgeblich war, zugunsten eines anderen Antragstellers verwertet werden, der um die Zulassung für das Inverkehrbringen des betreffenden Stoffes nachsucht. Daher ist es erforderlich, Leitlinien darüber aufzustellen, welche Informationen ein solcher Antrag und das zugehörige Dossier enthalten müssen.
- (10) Der wissenschaftliche und technische Kenntnisstand ist zu berücksichtigen.
- (11) Um größtmögliche Klarheit walten zu lassen, empfiehlt es sich, die Leitlinien zu unterteilen in solche, die für andere Zusatzstoffe als Mikroorganismen und Enzyme gelten, und solche, die für Mikroorganismen und Enzyme gelten.
- (12) Die Leitlinien wurden erstellt auf der Grundlage des Berichts des Wissenschaftlichen Ausschusses „Futtermittel“ betreffend die Überarbeitung der Leitlinien für die Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung (angenommen am 22. Oktober 1999).
- (13) Die in dieser Richtlinie vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Futtermittelausschusses —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

Der Anhang der Richtlinie 87/153/EWG wird wie folgt geändert:

Nach der Überschrift wird der Text im Anhang zu der vorliegenden Richtlinie eingefügt.

Artikel 2

Die Mitgliedstaaten erlassen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie spätestens am 1. Januar 2002 nachzukommen. Sie unterrichten die Kommission unverzüglich davon.

Wenn die Mitgliedstaaten diese Vorschriften erlassen, nehmen sie in den Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten dieser Bezugnahme.

Artikel 3

Diese Richtlinie tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* in Kraft.

Artikel 4

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 17. September 2001.

Für die Kommission

David BYRNE

Mitglied der Kommission

ANHANG

TEIL I

ANDERE ZUSATZSTOFFE ALS MIKRO-ORGANISMEN UND ENZYME

ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

Dieser Text versteht sich als Anleitung zur Erstellung von Dossiers über Stoffe und Zubereitungen, für die die Zulassung als Zusatzstoff für Futtermittel oder die Zulassung eines neuen Verwendungszwecks beantragt wird. In diesen Leitlinien bezeichnet der Begriff „Zusatzstoff“ chemisch definierte Wirkstoffe oder Zubereitungen mit Wirkstoffen in dem Zustand, in dem sie Vormischungen und Futtermitteln zugesetzt werden sollen. Die Dossiers müssen eine Beurteilung der Zusatzstoffe nach gegenwärtigem Kenntnisstand ermöglichen und ihre Übereinstimmung mit den Grundsätzen für ihre Zulassung gemäß Artikel 3a der Richtlinie 70/524/EWG gewährleisten.

Bezieht sich ein Dossier auf einen Zusatzstoff, der aus genetisch veränderten Organismen im Sinne von Artikel 2 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/18/EG des Rates⁽¹⁾ besteht oder solche enthält, so muss es zusätzlich zu den in den vorliegenden Leitlinien verlangten Angaben auch die in Artikel 7a Absatz 1 der Richtlinie 70/524/EWG aufgeführten Informationen enthalten.

Die Dossiers enthalten detaillierte Berichte über sämtliche durchgeführten Studien in der Reihenfolge und mit der Nummerierung, die diese Leitlinien vorsehen. Darin sind sämtliche veröffentlichten wissenschaftlichen Daten, die für die Beurteilung des Zusatzstoffs relevant sind, zu zitieren und als Kopie beizufügen. Eine elektronische Fassung des Dossiers ist bereitzustellen. Mit den Studien soll nachgewiesen werden, dass die Verwendung des Zusatzstoffs sicher ist für

- a) die Zieltierart bei der für die Einbringung in das Futtermittel vorgeschlagenen Menge;
- b) die Personen, die gegenüber dem Zusatzstoff bei seiner Handhabung in unverarbeiteter Form oder als Bestandteil von Vormischungen oder Futtermitteln durch Inhalation oder sonstigen Schleimhaut-, Augen- bzw. Hautkontakt exponiert sind;
- c) die Verbraucher, die von den mit dem Zusatzstoff gefütterten Tieren stammende Lebensmittel konsumieren, die Rückstände des Zusatzstoffs oder seiner Metaboliten enthalten könnten; dies wird in der Regel durch die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände (MRL) und Wartezeiten gewährleistet;
- d) Tier und Mensch, was Auswahl und Verbreitung von Genen für Resistenz gegen antimikrobielle Substanzen betrifft;
- e) die Umwelt, die nicht durch den Zusatzstoff selbst oder von ihm stammende Stoffe belastet werden soll, sei es durch direkte Auswirkung, durch tierische Ausscheidungen oder durch beides.

Prinzipiell müssen Studien zur Identität, zu den Anwendungsbedingungen, den physikalisch-chemischen Eigenschaften, den Nachweisverfahren und der Wirksamkeit des Zusatzstoffs, zu seinem Stoffwechsel, seinen Rückständen und seinen physiologischen und toxikologischen Wirkungen bei der Zieltierart vorgelegt werden. Ist der Zusatzstoff speziell für eine bestimmte Kategorie von Tieren gedacht, die zu einer besonderen Spezies gehören, so sind die Untersuchungen zu Wirksamkeit und Rückständen an dieser Zieltierkategorie durchzuführen. Die Untersuchungen zur Bewertung der Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt richten sich hauptsächlich nach der Art des Zusatzstoffs und seinen Anwendungsbedingungen. Dafür gelten keine starren Regeln. Erforderlichenfalls werden zusätzliche Angaben eingeholt. Fehlen Daten, die in diesen Leitlinien vorgesehen sind, in dem Dossier, so ist dies zu begründen. Die Studien zur Mutagenität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität dürfen nur dann entfallen, wenn aufgrund der chemischen Zusammensetzung, der praktischen Erfahrung oder sonstiger Überlegungen derartige Wirkungen vernünftigerweise ausgeschlossen werden können.

Die Durchführung der Studien und die Berichterstattung über sie muss angemessenen Qualitätsanforderungen genügen (z. B. der Guten Laborpraxis (GLP) im Sinne der Richtlinie 87/18/EWG des Rates vom 18. Dezember 1986 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen⁽²⁾).

⁽¹⁾ ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 29.

Es sind Sachverständigenberichte über die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit beizubringen. Bei den Verfassern muss es sich um anerkannte Fachleute des betreffenden Gebiets mit einschlägigen Qualifikationen handeln, die nicht persönlich an der Durchführung der in dem Dossier dargestellten Prüfungen beteiligt waren. Die Berichte müssen eine kritische Einschätzung der vom Antragsteller vorgelegten Dokumentation enthalten; eine Zusammenfassung des reinen Sachverhalts ist nicht ausreichend.

Die Bestimmung der physikalisch-chemischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften soll in Übereinstimmung mit den Verfahren gemäß der Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe⁽¹⁾, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/33/EG der Kommission⁽²⁾, oder mit aktualisierten, von internationalen wissenschaftlichen Gremien anerkannten Verfahren durchgeführt werden. Die Anwendung sonstiger Verfahren müsste begründet werden.

Jedes Dossier enthält eine sachdienliche Zusammenfassung, einen Vorschlag für den Anhang und gegebenenfalls eine Monographie. Die Dossiers über Antibiotika, Kokzidiostatika und andere Arzneimittel sowie über Wachstumsförderer enthalten gemäß Artikel 9n der Richtlinie 70/524/EWG eine nach dem Muster in Kapitel V erstellte Monographie, anhand derer der betreffende Zusatzstoff identifiziert und beschrieben werden kann. Für jeden Zusatzstoff muss eine technische Spezifikation nach dem Muster in Kapitel VI vorgelegt werden.

Zusatzstoffe, die ausschließlich für Heimtierfutter bestimmt sind, müssen nicht immer dem vollständigen Untersuchungsprogramm zur chronischen Toxizität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität unterzogen werden, das für Futtermittelzusatzstoffe für Nutztiere, aus denen Erzeugnisse für die menschliche Ernährung gewonnen werden, vorgeschrieben ist. Rückstandsuntersuchungen an Heimtieren sind nicht erforderlich.

Die Untersuchung der Pharmakokinetik des Zusatzstoffs in Lebensmittel liefernden Zieltieren sowie in Labortieren für Toxizitätstests ist erforderlich,

- a) um sicherzustellen, dass hinreichende Daten zur Toxizität des Zusatzstoffs selbst und seiner Metaboliten in der Zieltierart vorliegen, denen gegenüber der Verbraucher exponiert werden könnte. Hierfür ist ein Vergleich der Pharmakokinetik des Zusatzstoffs in der Zieltierart und in Labortierarten für Toxizitätstests von Bedeutung;
- b) um die geeigneten Markerrückstände zu identifizieren und quantifizieren, die für die Festsetzung der MRL für den Markerrückstand und der Wartezeit für das Endprodukt verwendet werden sollen.

⁽¹⁾ ABl. L 196 vom 16.8.1967, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 136 vom 8.6.2000, S. 90.

INHALT

1.	Kapitel I: Zusammenfassung der Daten im Dossier	6
2.	Kapitel II: Identität, Merkmale und Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffs — Überwachungsmethoden	6
2.1.	Identität des Zusatzstoffs	6
2.2.	Merkmale des Wirkstoffs/der Wirkstoffe	6
2.3.	Merkmale des Zusatzstoffs: physikalisch-chemische und technologische Eigenschaften	6
2.4.	Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffs	7
2.5.	Überwachungsmethoden	7
3.	Kapitel III: Untersuchungen über die Wirksamkeit des Zusatzstoffs	8
3.1.	Untersuchungen über die Auswirkungen auf Futtermittel	8
3.2.	Untersuchungen über die Auswirkungen auf Tiere	8
3.3.	Untersuchungen über die Qualität der tierischen Erzeugnisse	9
3.4.	Untersuchungen über die Auswirkungen auf die Merkmale tierischer Ausscheidungsprodukte	10
4.	Kapitel IV: Untersuchungen über die Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs	10
4.1.	Untersuchungen an Zieltierarten	11
4.2.	Untersuchungen an Labortieren	13
4.3.	Bewertung der Sicherheit für den Verbraucher	15
4.4.	Bewertung der Sicherheit der Arbeitnehmer	17
4.5.	Bewertung der Umweltrisiken	18
5.	Kapitel V: Muster einer Monographie	21
5.1.	Identität des Zusatzstoffs	21
5.2.	Spezifizierung des Wirkstoffs	21
5.3.	Physikalisch-chemische, technologische und biologische Eigenschaften des Zusatzstoffs	22
5.4.	Überwachungsmethoden	22
5.5.	Biologische Eigenschaften des Zusatzstoffs	22
5.6.	Genau quantitative und qualitative Angabe etwaiger Rückstände in Zielgeweben, die bei bestimmungsgemäßer Anwendung des Zusatzstoffs in tierischen Erzeugnissen gefunden wurden	22
5.7.	Gegebenenfalls sind die ADI, die festgelegten MRL-Werte und die Wartezeit anzugeben	22
5.8.	Sonstige relevante Eigenschaften zur Identifizierung des Zusatzstoffs	23
5.9.	Anwendungsbedingungen	23
5.10.	Datum	23
6.	Kapitel VI: Muster einer technischen Spezifikation	23
7.	Kapitel VII: Verlängerung der Zulassung von Zusatzstoffen, deren Zulassung an eine für das Inverkehrbringen verantwortliche Person gebunden ist	24
8.	Kapitel VIII: neuer Antragsteller, der Bezug nimmt auf die Erstzulassung eines Zusatzstoffs, dessen Zulassung an eine für das Inverkehrbringen verantwortliche Person gebunden ist	25

1. **Kapitel I: Zusammenfassung der Daten im Dossier**

Die Zusammenfassung muss die Reihenfolge der Leitlinien befolgen und bei jedem Abschnitt die zugehörigen Seitenzahlen des Dossiers angeben. Sie sollte einen Vorschlag für sämtliche Bedingungen der beantragten Zulassung enthalten.

2. **Kapitel II: Identität, Merkmale und Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffs — Überwachungsmethoden**

2.1. *Identität des Zusatzstoffs*

2.1.1. Vorgeschlagene Handelsbezeichnung(en).

2.1.2. Art des Zusatzstoffs gemäß seiner hauptsächlichsten Wirkung. Nach Möglichkeit ist ein Nachweis über die Wirkungsweise(n) beizufügen. Andere Verwendungszwecke des Wirkstoffs sind anzugeben.

2.1.3. Qualitative und quantitative Zusammensetzung (Wirkstoff, sonstige Bestandteile, Verunreinigungen, Chargenstreuung). Handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein Gemisch aus eindeutig definierbaren Wirkstoffkomponenten, so sind die Hauptkomponenten gesondert zu beschreiben und ihr Anteil im Gemisch ist anzugeben.

2.1.4. Physikalische Beschaffenheit, Verteilung der Teilchengröße, Teilchenform, Dichte, Schüttdichte; bei Flüssigkeiten: Viskosität, Oberflächenspannung.

2.1.5. Herstellungsverfahren einschließlich etwaiger spezifischer Behandlungsverfahren.

2.2. *Merkmale des Wirkstoffs/der Wirkstoffe*

2.2.1. Generische Bezeichnung, chemische Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur (IUPAC: Internationale Union für reine und angewandte Chemie), sonstige internationale generische Bezeichnungen und Abkürzungen. CAS-Nummer (CAS: Chemical Abstracts Service).

2.2.2. Summen- und Strukturformel, Molekulargewicht.

Für Wirkstoffe, die Fermentationsprodukte sind: mikrobiologischer Ursprung (Name und Anschrift der als Internationale Hinterlegungsstelle anerkannten Kultursammlung, vorzugsweise in der Europäischen Union, wo der Stamm hinterlegt ist, ferner Hinterlegungsnummer und alle für seine Identifizierung relevanten morphologischen, physiologischen, genetischen und molekularen Merkmale). Bei genetisch veränderten Stämmen sind Angaben zu der genetischen Veränderung zu machen.

2.2.3. Reinheit.

Identifikation und Quantifizierung der vorkommenden chemischen und mikrobiellen Verunreinigungen und toxischen Substanzen; Bestätigung des Fehlens von Produktionsorganismen.

2.2.4. Relevante Eigenschaften.

Physikalische Eigenschaften der chemisch definierten Stoffe: Dissoziationskonstante, pKa, elektrostatische Eigenschaften, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Dichte, Dampfdruck, Löslichkeit in Wasser und organischen Lösemitteln, K_{ow} und K_{oc} , Massen- und Absorptionsspektren, NMR-Daten, mögliche Isomere und sonstige relevante physikalische Eigenschaften.

2.2.5. Herstellungs- und Reinigungsverfahren, verwendete Medien und, für Fermentationsprodukte, Chargenstreuung.

2.3. *Merkmale des Zusatzstoffs: physikalisch-chemische und technologische Eigenschaften*

2.3.1. Stabilität jeder Formulierung des Zusatzstoffs bei Exposition gegenüber Umweltfaktoren wie Licht, Temperatur, pH-Wert, Feuchtigkeit, Sauerstoff und Verpackungsmaterial. Erwartete Haltbarkeitsdauer des Zusatzstoffs in der Handelsform.

- 2.3.2. Stabilität jeder Formulierung des Zusatzstoffs während der Herstellung und Lagerung von Vormischungen und Futtermitteln, insbesondere Stabilität bei den zu erwartenden Verarbeitungs- bzw. Lagerungsbedingungen (Hitze, Feuchtigkeit, Druck/Schub, Zeit und Verpackungsmaterial). Etwaige Abbau- und Zersetzungsprodukte. Erwartete Haltbarkeitsdauer des Zusatzstoffs.
- 2.3.3. Sonstige physikalisch-chemische und technologische Eigenschaften, die im Hinblick auf die Herstellung und Aufrechterhaltung homogener Verteilungen in Vormischungen und Futtermitteln relevant sind, Staubbildung verhindernde und elektrostatische Eigenschaften, Dispergierbarkeit in Flüssigkeiten.
- 2.3.4. Möglicherweise zu erwartende Unverträglichkeiten oder Wechselwirkungen mit Futtermitteln, Trägerstoffen, anderen zugelassenen Zusatzstoffen oder Arzneimitteln.
- 2.4. *Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffs*
- 2.4.1. Hat ein Zusatzstoff wichtige technologische und zootechnische Wirkungen, so muss er die Anforderungen beider beanspruchten Wirkungen erfüllen. Die beanspruchten Wirkungen sind für jeden Zusatzstoff anzugeben und zu begründen.
- 2.4.2. Vorgeschlagene technologische Verwendung bei der Futtermittelherstellung bzw. in Futtermittelausgangserzeugnissen.
- 2.4.3. Vorgesehene Verwendung in der Tierernährung (z. B. Tierart oder -kategorie, Altersgruppe/Produktionsstufe des Tieres, Futtermittelart und Gegenanzeigen).
- 2.4.4. Vorgeschlagenes Verfahren für die Einbringung des Zusatzstoffs in Vormischungen und Futtermittel bzw. Futtermittelausgangserzeugnissen sowie zugesetzte Menge, ausgedrückt als Gewichtsprozent des Zusatzstoffs und der chemisch definierten Substanzen, mit Angabe der vorgeschlagenen Dosis im Futtermittel-Endprodukt sowie der vorgeschlagenen Verabreichungsdauer und gegebenenfalls der Wartezeit.
- 2.4.5. Es sind Daten über sonstige bekannte Verwendungszwecke des Wirkstoffs vorzulegen (z. B. in Lebensmitteln, in der Human- oder Veterinärmedizin, in Landwirtschaft und Industrie).
- 2.4.6. Vorgeschlagenes Sicherheitsdatenblatt gemäß der Richtlinie 91/155/EWG der Kommission⁽¹⁾ zur Festlegung der Einzelheiten eines besonderen Informationssystems für gefährliche Zubereitungen gemäß Artikel 10 der Richtlinie 88/379/EWG des Rates⁽²⁾ sowie erforderlichenfalls vorgeschlagene Maßnahmen zur Verhütung berufsbedingter Risiken und Schutzmaßnahmen bei der Herstellung, Handhabung, Anwendung und Entsorgung.
- 2.5. *Überwachungsmethoden*
- 2.5.1. Beschreibung der Methoden zur Bestimmung der Kriterien gemäß den Nummern 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 und 2.3.4.
- 2.5.2. Beschreibung der qualitativen und quantitativen Analysemethoden, die zur routinemäßigen Überwachung des Wirkstoffs in Vormischungen und Futtermitteln angewandt werden. Diese Methode muss in einem Ringversuch mit mindestens vier Laboratorien oder betriebsintern gemäß international harmonisierten Leitlinien für die betriebsinterne Validierung von Analysemethoden⁽³⁾ validiert werden, und zwar hinsichtlich der folgenden Parameter: Anwendbarkeit, Selektivität, Kalibrierung, Richtigkeit, Genauigkeit, Spannweite, Nachweisgrenze, Quantifizierungsgrenze, Empfindlichkeit, Unanfälligkeit und Handhabbarkeit. Der Nachweis darüber, dass diese Merkmale bewertet wurden, muss zur Verfügung gestellt werden (2.5.4).
- 2.5.3. Beschreibung der qualitativen und quantitativen Analysemethoden zur Bestimmung der Markerrückstände⁽⁴⁾ des Wirkstoffs in Zielgeweben und tierischen Erzeugnissen.

⁽¹⁾ ABl. L 76 vom 22.3.1991, S. 35.

⁽²⁾ ABl. L 187 vom 16.7.1988, S. 14.

⁽³⁾ Method Validation — A Laboratory Guide, EURACHEM Secretariat, Laboratory of the Government Chemist, Teddington, UK, 1996.

⁽⁴⁾ Beim Markerrückstand handelt es sich um einen Rückstand, dessen Konzentration in einem bekannten Verhältnis zu der Geschwindigkeit steht, mit der die Konzentration des Gesamtrückstands im Zielgewebe zur MRL depletiert.

- 2.5.4. Zu den unter 2.5.2 und 2.5.3 genannten Methoden sind auch die jeweiligen Probenahmeverfahren, die Wiederfindungsrate, die Spezifität, Richtigkeit, Genauigkeit, Nachweisgrenzen, Quantifizierungsgrenzen und die angewandten Validierungsverfahren anzugeben. Es müssen Referenzstandards des Wirkstoffs und/oder der Markerrückstände sowie Informationen zu den optimalen Lagerungsbedingungen für die Referenzstandards zur Verfügung gestellt werden. Bei der Entwicklung von Methoden ist zu berücksichtigen, dass ihre Quantifizierungsgrenzen niedriger sein müssen als die MRL. Außerdem ist darauf zu achten, dass sich die Methoden für routinemäßige Analysen eignen müssen.

3. **Kapitel III: Untersuchungen über die Wirksamkeit des Zusatzstoffs**

3.1. *Untersuchungen über die Auswirkungen auf Futtermittel*

Diese Untersuchungen betreffen technologische Zusatzstoffe wie Antioxidantien, Konservierungsstoffe, Bindemittel, Emulgatoren, Stabilisatoren, Gelmittel, Stoffe, die den pH-Wert verändern usw., die zur Verbesserung oder Stabilisierung der Eigenschaften von Vormischungen und Futtermitteln gedacht sind, jedoch keine direkte biologische Auswirkung auf die tierische Erzeugung haben. Sämtliche beanspruchten Wirkungen des Zusatzstoffs müssen mit wissenschaftlichen Angaben nachgewiesen werden.

Die Wirksamkeit des Zusatzstoffs unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen ist anhand geeigneter Kriterien, die in anerkannten Verfahren Verwendung finden, durch einen Vergleich mit geeigneten Kontrollfuttermitteln nachzuweisen. Die entsprechenden Untersuchungen müssen so konzipiert und durchgeführt werden, dass eine statistische Auswertung möglich ist.

Es sind vollständige Informationen zu den geprüften Wirkstoffen, Zubereitungen, Vormischungen und Futtermitteln, der Chargennummer sowie den einzelnen Behandlungs- und Prüfbedingungen vorzulegen. Für jeden Versuch sind die positiven und negativen Wirkungen technologischer und biologischer Art zu beschreiben.

3.2. *Untersuchungen über die Auswirkungen auf Tiere*

Untersuchungen über Zusatzstoffe für zootechnische Zwecke müssen an denjenigen Zieltierarten bzw. Tierkategorien, für die der Zusatzstoff bestimmt ist, und unter Heranziehung negativer Kontrollgruppen (ohne Antibiotika, Wachstumsförderer oder sonstige Arzneimittel) durchgeführt werden; nach Möglichkeit ist auch ein Vergleich mit Kontrollgruppen vorzunehmen, die Futtermittel mit Zusatzstoffen bekannter Wirkung, die in der EU zugelassen sind, in der jeweils empfohlenen Dosierung erhalten (Positivkontrolle).

Die eingesetzten Tiere sollten gesund sein und vorzugsweise einem homogenen Bestand entstammen.

Die Untersuchungen müssen die Beurteilung der Wirksamkeit des Zusatzstoffs entsprechend der landwirtschaftlichen Praxis in der EU ermöglichen. Nach Möglichkeit sind für sämtliche Versuche die gleichen Protokolle zu verwenden, so dass abschließend die Daten auf ihre Homogenität getestet und (bei positivem Testergebnis) für die statistische Auswertung gepoolt werden können.

Um Flexibilität und wissenschaftliches Ermessen bei der Planung und Durchführung der Versuche zu ermöglichen, wird kein bestimmtes Design empfohlen. Die Versuchsanordnung muss entsprechend der beanspruchten Zusatzstoffverwendung begründet werden; bei ihrer Wahl ist für eine ausreichende statistische Aussagekraft zu sorgen.

3.2.1. Kokzidiostatika und andere Arzneimittel

In erster Linie sollte Wert auf den Nachweis der spezifischen Wirkungen gelegt werden (z. B. kontrollierte Tierart, betroffene Lebenszyklus-Stadien), insbesondere der prophylaktischen Eigenschaften (z. B. Morbidität, Mortalität, Oozytenzahl, Bewertung der Schädigungen).

Es sind Informationen über die Auswirkungen auf die Futtermittelverwertung und die Gewichtszunahme einzureichen.

Die geforderten Wirksamkeitsdaten sind in drei Stadien der Zieltierversuche zu erheben:

- a) kontrollierte Versuche in Batteriekäfigen (Einzel- und Mischinfektionen);
- b) kontrollierte Studien in Bodenhaltung (Simulation der Anwendungsbedingungen);
- c) kontrollierte Feldversuche (echte Anwendungsbedingungen).

Im Rahmen der Wirksamkeitsprüfungen sollten dort, wo dies relevant ist, gleichzeitig zusätzliche Daten erhoben werden, die eine Beurteilung der Interferenz mit Wachstum und Futtermittelaufnahme (Mastgeflügel, Ersatz-Legehennen und Kaninchen) sowie der Auswirkungen auf die Fertilität der Eier und die Schlupffähigkeit (Brutvögel) ermöglichen.

3.2.2. Sonstige Zusatzstoffe mit zootechnischer Wirkung

Es sind Informationen vorzulegen über die Auswirkungen auf die Futtermittelaufnahme, das Körpergewicht, die Futterverwertung (vorzugsweise bezogen auf die Trockenmasse), die Erzeugnisqualität und -ergiebigkeit sowie jeden sonstigen Parameter, der sich günstig für das Tier, die Umwelt, den Erzeuger oder den Verbraucher auswirkt. Die Untersuchungen sollten gegebenenfalls auch Angaben zum Dosis/Wirkungs-Verhältnis beinhalten.

3.2.3. Versuchsbedingungen

Die Versuche sollten an mindestens zwei verschiedenen Orten durchgeführt werden. Über jeden einzelnen Versuch ist Bericht zu erstatten mit Angaben zu den Kontrollen und zu jeder experimentellen Behandlung. Das sorgfältig anzufertigende Versuchsprotokoll enthält allgemeine Angaben zu folgenden Punkten:

3.2.3.1. Bestand: Ort und Größe; Fütterungs- und Aufzuchtbedingungen, Fütterungsmethoden; bei Wassertieren: Größe und Anzahl der Tanks oder Becken in dem Betrieb, Wasserqualität.

3.2.3.2. Tiere: Spezies (bei Wassertieren, die für den menschlichen Verzehr bestimmt sind, erfolgt die Identifizierung anhand der umgangssprachlichen Bezeichnung, der in Klammern die lateinische oder die Linné-Bezeichnung beizufügen ist), Rasse, Alter, Geschlecht, Identifizierungsverfahren, physiologisches Stadium und allgemeiner Gesundheitszustand.

3.2.3.3. Anzahl der Versuchs- und Kontrollgruppen, Anzahl der Tiere in jeder Gruppe. Die Zahl der Versuchstiere muss eine statistische Analyse ermöglichen. Es ist anzugeben, nach welchen Verfahren die statistische Auswertung vorgenommen wurde. Für jede der beanspruchten Tierkategorien sind mindestens drei (3) unabhängige vergleichbare Versuche auf dem Niveau $p < 0,05$ durchzuführen, um die betreffende Wirkung nachzuweisen. Bei Wiederkäuern könnte auch eine geringere Wahrscheinlichkeit ($p < 0,10$) akzeptiert werden. Im Bericht sind sämtliche beteiligten Tiere bzw. Versuchseinheiten anzugeben. Fälle, die aufgrund mangelnder oder verloren gegangener Daten nicht bewertet werden können, sind einschließlich ihrer Verteilung innerhalb der Tiergruppen aufzuführen.

3.2.3.4. Ernährung: Beschreibung der Herstellung und der quantitativen Zusammensetzung der Futtermittel hinsichtlich der Zutaten, der relevanten Nährstoffe (gemessene Werte) und der Energie. Aufzeichnungen über die Futtermittelaufnahme.

3.2.3.5. Die Konzentration des Wirkstoffs (und gegebenenfalls der verwendeten Vergleichssubstanzen) im Futtermittel ist mittels einer Kontrollanalyse unter Anwendung einer geeigneten anerkannten Methode zu ermitteln. Chargennummer(n).

3.2.3.6. Datum und genaue Dauer der Versuche. Datum und Art der durchgeführten Prüfungen.

3.2.3.7. Dosisfindungsstudien: Zweck dieser Studien ist die Begründung für die Wahl der Dosis oder Dosis-Spannweite, die als optimal wirksam angesehen wird. Zur Dosisfindung sind eine Kontrolle (ohne Antibiotika, Wachstumsförderer oder sonstige Arzneimittel) und mindestens drei Dosierungen im Zieltier erforderlich.

3.2.3.8. Zeitpunkt des Auftretens und Prävalenz etwaiger unerwünschter Folgen der Behandlung bei Einzeltieren oder Tiergruppen sind zu berichten (mit näheren Angaben zum Beobachtungsprogramm der Studie).

3.2.3.9. Für alle unter den Bedingungen des Haltungsbetriebs getesteten Zusatzstoffe müssen stichhaltige wissenschaftliche Beweise der Sicherheit für den Anwender, den Verbraucher, das Tier und die Umwelt vorliegen. Erfüllt ein Zusatzstoff die Anforderungen an die Verbrauchersicherheit nicht, so sind sämtliche Studien dergestalt auszulegen, dass kein von den Versuchstieren stammendes Erzeugnis in die Nahrungskette des Menschen gelangt.

3.3. Untersuchungen über die Qualität der tierischen Erzeugnisse

Die tierischen Erzeugnisse sind gegebenenfalls auf ihre organoleptischen, nutritiven, hygienischen und technologischen Eigenschaften zu untersuchen.

3.4. *Untersuchungen über die Auswirkungen auf die Merkmale tierischer Ausscheidungsprodukte*

Ist der Zusatzstoff dazu bestimmt, Merkmale tierischer Ausscheidungsprodukte (z. B. Stickstoff, Phosphor, Geruch, Volumen) zu verändern, so sind Studien zum Nachweis der entsprechenden Eigenschaften erforderlich.

4. **Kapitel IV: Untersuchungen über die Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs**

In diesem Kapitel handelt es sich um Studien, mit denen folgende Punkte bewertet werden sollen:

- Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten;
- etwaige Risiken aufgrund der Auswahl von Antibiotika und/oder der Übertragung von Antibiotikaresistenz sowie der erhöhten Persistenz und Ausscheidung von Darmpathogenen;
- Risiken für den Verbraucher, die sich aus dem Verzehr von Lebensmitteln ergeben könnten, die Rückstände des Zusatzstoffs oder seiner Metaboliten enthalten;
- Risiken durch Inhalation oder sonstigen Schleimhaut-, Augen- bzw. Hautkontakt für Personen, die mit dem Zusatzstoff als solchem bzw. als Teil einer Vormischung oder eines Futtermittels umgehen;
- Risiken schädlicher Wirkungen auf die Umwelt durch den Zusatzstoff selbst oder von ihm stammende Stoffe, sei es durch direkte Auswirkung, durch tierische Ausscheidungen oder durch beides.

Zu beachten sind bekannte Unverträglichkeiten und/oder Wechselwirkungen zwischen dem Zusatzstoff und Veterinärarzneimitteln und/oder Bestandteilen der Ernährung, die für die betreffende Tierart relevant sind.

In der Regel werden diese Studien in vollem Umfang für jeden einzelnen Zusatzstoff verlangt, es sei denn, die Richtlinie enthält hierzu eine spezielle Ausnahme oder Änderung.

Wird die Ausweitung eines bereits zugelassenen Verwendungszwecks auf eine Tierart beantragt, die derjenigen, für die der Zusatzstoff bereits zugelassen ist, in physiologischer und metabolischer Hinsicht nahe steht, so wird in der Regel ein weniger umfangreiches Dossier akzeptiert. Dieses beschränkte Datenmaterial sollte die Sicherheit in Bezug auf die neue Tierart nachweisen wie auch das Fehlen signifikanter Unterschiede bei der Pharmakokinetik und bei den Rückständen im essbaren Gewebe. Die Vorschläge für MRL und Wartezeit sind zu begründen.

Um die Risiken für den Verbraucher bewerten und zu diesem Zweck die MRL und die Wartezeit bestimmen zu können, müssen folgende Informationen eingereicht werden:

- die chemische Struktur des Wirkstoffs;
- der Metabolismus bei der vorgeschlagenen Zieltierart;
- die Art der Rückstände bei dieser Zieltierart;
- Studie zur Depletion der Rückstände im Gewebe;
- Daten zu den biologischen Wirkungen des Wirkstoffs zusammen mit seinen Metaboliten.

Zweckmäßig können auch Angaben zur Bioverfügbarkeit der Rückstände (in ungebundener und gebundener Form) sein, vor allem dann, wenn zahlreiche Metaboliten gebildet werden und kein Markerrückstand angegeben wird (siehe 4.1.3.3).

Darüber hinaus ist die Kenntnis der Zusammensetzung sowie der physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften der wichtigsten von dem Zusatzstoff stammenden Ausscheidungsbestandteile erforderlich, um zu ermitteln, welche Untersuchungen zur Beurteilung des Risikos schädlicher Auswirkungen auf die Umwelt oder der Persistenz in der Umwelt durchgeführt werden müssen.

4.1. Untersuchungen an Zieltierarten

4.1.1. Toleranztests an Zieltierarten / Tierkategorien

Zweck ist die Bestimmung einer Sicherheitsspanne (d. h. eines Abstands zwischen der vorgeschlagenen Höchstdosis in Futtermitteln und der geringsten Dosis, bei der ungünstige Auswirkungen auftreten). Eine Sicherheitsspanne in Höhe von mindestens dem Faktor zehn wird als hinreichend betrachtet, um weitere Untersuchungen zu erübrigen. Ein derartiger Toleranztest ist an den Zieltierarten / Tierkategorien vorzugsweise während des gesamten Produktionszyklus durchzuführen, wenngleich eine Prüfzeit von einem Monat in der Regel akzeptabel wäre. Erforderlich ist mindestens die Beurteilung klinischer Symptome und sonstiger Parameter, die die Auswirkungen auf die Gesundheit des Zieltieres erkennen lassen. Eine negative Kontrollgruppe (ohne Antibiotika, Wachstumsförderer oder sonstige Arzneimittel) ist einzubeziehen. Je nach dem toxikologischen Profil können noch weitere Parameter gefordert werden. In diesem Teil sind auch etwaige schädliche Wirkungen zu berichten, die während der Wirksamkeitsprüfung festgestellt wurden.

Ist das Erzeugnis für Tiere bestimmt, die eventuell zur Zucht verwendet werden, so sind Untersuchungen durchzuführen, um eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktion oder nachteilige Folgen für die Nachkommenschaft zu ermitteln, die sich aus der Verabreichung des zu prüfenden Zusatzstoffes ergeben.

4.1.2. Mikrobiologische Sicherheit des Zusatzstoffs

4.1.2.1. Alle Studien sind mit der höchsten vorgeschlagenen Dosis durchzuführen.

4.1.2.2. Besitzt der Wirkstoff in der mit dem Futter verabreichten Konzentration antimikrobielle Eigenschaften, so ist die Minimale Hemmkonzentration (MHK) in geeigneten pathogenen und nichtpathogenen, endogenen und exogenen Bakterien anhand von Standardverfahren zu bestimmen.

4.1.2.3. Versuche zur Bestimmung der Fähigkeit des Zusatzstoffs,

- eine Kreuzresistenz gegenüber relevanten Antibiotika zu erzeugen;
- in der Zieltierart unter Feldbedingungen resistente Bakterienstämme zu selektieren; falls diese Fähigkeit vorhanden ist, sind die genetischen Mechanismen des Transfers der Resistenzgene zu untersuchen.

4.1.2.4. Versuche zur Bestimmung der Wirkung des Zusatzstoffs auf

- bestimmte opportunistische Pathogene im Verdauungstrakt (z. B. Enterobacteriaceae, Enterococci und Clostridia);
- die Ausscheidung relevanter zoonotischer Mikroorganismen, wie Salmonella spp. und Campylobacter spp.

4.1.2.5. Zeigt der Wirkstoff antimikrobielle Wirkung, so sind Feldversuche durchzuführen, um die bakterielle Resistenz gegen den Zusatzstoff zu überwachen.

4.1.3. Studien zu Stoffwechsel und Rückständen

4.1.3.1. Zweck dieser Studien ist es,

- die metabolischen Pfade des Wirkstoffs zu ermitteln als Grundlage für die toxikologische Bewertung;
- Rückstände und ihre Kinetik in essbaren Geweben und Erzeugnissen (Eier, Milch) zu bestimmen;
- die ausgeschiedenen Stoffe zu identifizieren als Voraussetzung für die Beurteilung ihrer Auswirkungen auf die Umwelt.

In bestimmten Fällen, beispielsweise bei Zusatzstoffen, die durch Fermentierung gewonnen werden, könnte es erforderlich sein, diese Studien auf andere Stoffe auszuweiten, die während des Fermentierungsprozesses hinzugefügt werden oder entstehen. Ein Beispiel wäre der Fall, dass eine Toxizität vorliegt, die im Verhältnis zu derjenigen des Zusatzstoff-Wirkstoffs (der Zusatzstoff-Wirkstoffe) von Belang ist.

4.1.3.2. Pharmakokinetik

Bei der Planung und Konzipierung der Studien sind die anatomische, physiologische (Alter, Art, Geschlecht) und zootechnische Kategorie sowie ökologische Besonderheiten der Zielpopulation zu berücksichtigen. Gegebenenfalls ist der Einfluss der Darm- oder Magenflora, des enterohepatischen Kreislaufs oder der Zökotrophie zu beachten. Untersucht werden muss diejenige Dosis, die für die Anwendung bestimmt ist, sowie — nach Möglichkeit und sofern gerechtfertigt — auch ein Vielfaches dieser Dosis. Der Wirkstoff (einschließlich der markierten Substanz) muss dem Futtermittel zugesetzt worden sein, es sei denn, es gäbe Gründe, die dagegen sprechen.

Folgende Studien werden verlangt:

- metabolisches Gleichgewicht und Kinetik in Plasma/Blut nach Verabreichung einer Einzeldosis zwecks Bewertung der Resorptionsgeschwindigkeit und der resorbierten Menge, der Verteilung und der Ausscheidung (Urin, Faezes, Kiemen, Galle, Ausatemluft, Milch, Eier);
- Ermittlung der Metaboliten mit dem höchsten (> 10 %) Anteil im Exkret; Ausnahme: wenn ein Metabolit mit geringerem Anteil (< 10 %) toxikologisch besorgniserregend sein sollte;
- Verteilung des markierten Materials in Geweben und Produkten nach Verabreichung einer Einzeldosis an Tiere, die sich bereits in einem ausgewogenen Gleichgewicht (Steady state) befinden, das mit dem nicht markierten Zusatzstoff erreicht wurde.

Die unter 4.1.3.1 und 4.1.3.2 genannten Studien sind mit Isotopenmarkern oder relevanten Alternativverfahren durchzuführen.

4.1.3.3. Rückstandsversuche

- Ermittlung derjenigen Rückstände (Muttersubstanz, Metaboliten, Abbauprodukte, gebundene Rückstände⁽¹⁾), die mehr als 10 % des Gesamtrückstands (Ausnahme: wenn ein Metabolit mit geringerem Anteil toxikologisch besorgniserregend sein sollte) in den essbaren Geweben und Produkten (Milch, Eier) ausmachen, und dies bei metabolischem Gleichgewicht, d. h. nach Verabreichung mehrerer Dosen der markierten Substanz; Verhältnis zwischen Markerrückstand und Gesamtrückstand;
- kinetische Untersuchung der Rückstände in den Geweben (gegebenenfalls auch in Milch und Eiern) während der Depletionszeit nach Erreichung des Steady state und unter Anwendung der höchsten vorgeschlagenen Menge, Erstellung des metabolischen Profils, Bestimmung des Zielgewebes⁽²⁾ und des Markerrückstands;
- Untersuchung der Depletion des Markerrückstands aus den Zielgeweben (auch aus Milch und Eiern, sofern relevant), nachdem der Zusatzstoff im Anschluss an seine wiederholte, zur Herbeiführung des Steady state hinreichende Verabreichung unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen abgesetzt wurde, mit dem Ziel, unter Zugrundelegung der festgesetzten MRL eine Wartezeit zu bestimmen;
- die Wartezeit für den Zusatzstoff muss mindestens der Zeit entsprechen, die erforderlich ist, damit die im Zielgewebe festgestellte Konzentration des Markerrückstands unter den MRL-Wert fällt (95 % Konfidenzintervall). Als Mindestanforderung sind je nach Tierart (Größe, genetische Variabilität) mindestens vier Tiere an auseinanderliegenden, in Bezug auf die Depletionsphase des Wirkstoffs und seiner Metaboliten gewählten Zeitpunkten zu betrachten⁽³⁾.

⁽¹⁾ Beim Markerrückstand handelt es sich um einen Rückstand, dessen Konzentration in einem bekannten Verhältnis zu der Geschwindigkeit steht, mit der die Konzentration des Gesamtrückstands im Zielgewebe zur MRL depletiert.

⁽²⁾ Das Zielgewebe ist das essbare Gewebe, welches für die Überwachung des Gesamtrückstands im Zieltier ausgewählt wurde.

⁽³⁾ Für die Bestimmung der Wartezeit werden folgende Mindestanzahlen gesunder Tiere empfohlen, von denen bei jeder Schlachtung oder jedem Zeitpunkt Proben zu nehmen sind:

- laktierende Kühe: 8, auch Tiere der zweiten oder einer späteren Laktation (4 Tiere mit hoher Leistung in einem frühen Laktationsstadium und 4 Tiere mit schwacher Leistung in einem späten Laktationsstadium);
- sonstige Großtiere: 4 pro Probenahme;
- Geflügel: 6 pro Probenahme;
- Legehennen: 10 Eier pro Zeitpunkt;
- Fisch: 10 pro Probenahme.

4.2. Untersuchungen an Labortieren

Diese Untersuchungen sind mit dem Wirkstoff durchzuführen unter Anwendung international anerkannter Standardtestmethoden entsprechend den OECD-Leitlinien oder der Richtlinie 67/548/EWG und unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP). Es können zusätzliche Studien über bestimmte von der Zieltierart produzierte Metaboliten erforderlich sein, falls diese nicht in nennenswerter Menge von der Labortierart gebildet werden. Bei der Entscheidung über die Durchführung weiterer Studien sind gegebenenfalls auch vorliegende Humandaten in Betracht zu ziehen.

4.2.1. Akute Toxizität

Studien zur akuten oralen Toxizität sind normalerweise an mindestens zwei Säugerarten durchzuführen. Unter Umständen kann eine Labortierart durch die Zieltierart ersetzt werden. Es ist nicht erforderlich, die LD₅₀ exakt zu bestimmen, in der Regel reicht eine näherungsweise Bestimmung der niedrigsten letalen Dosis aus. Um die Anzahl und das Leiden der eingesetzten Tiere zu verringern, sollte die Höchstdosis 2 000 mg/kg KG nicht übersteigen und es werden alternative Verfahren (Limit-Test, Fixdosisverfahren, Verfahren der akuten Toxizitätsklassen) empfohlen.

Risiken für die Arbeitnehmer sind in einer Untersuchungsreihe mit dem Erzeugnis (Wirkstoff plus Trägermaterial in der Form, die in Verkehr gebracht werden soll) zu bewerten. Es müssen Studien zur Hautreizung durchgeführt werden sowie, im Fall positiver Ergebnisse, zur Reizung der Schleimhäute (z. B. am Auge). Zu bewerten ist ferner das allergene Potenzial/die Fähigkeit zur Hautsensibilisierung. Ist das Produkt geeignet, einen atembaren Staub oder Nebel zu bilden, sind Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität durchzuführen.

4.2.2. Untersuchungen zur Genotoxizität einschließlich Mutagenität

Um Wirkstoffe und gegebenenfalls ihre Metaboliten und Abbauprodukte zu identifizieren, die mutagene und genotoxische Eigenschaften aufweisen, muss eine ausgewählte Kombination von mindestens drei verschiedenen Genotoxizitätstests durchgeführt werden. Die Testbatterie sollte in der Regel Tests an prokaryotischen und eukaryotischen Systemen umfassen einschließlich In-vitro- und In-vivo-Testsystemen von Säugern. Gegebenenfalls sind die Tests ohne und mit metabolischer Aktivierung durch Säugerpräparat durchzuführen.

Die Auswahl der Tests ist unter dem Gesichtspunkt ihrer Zuverlässigkeit bei der Bewertung genotoxischer Wirkungen auf unterschiedliche genetische Endpunkte an Genen, Chromosomen und Genom zu begründen. Je nach Testergebnis und unter Berücksichtigung des gesamten Toxizitätsprofils des Stoffs sowie seiner vorgesehenen Verwendung sind Zusatzuntersuchungen unter Umständen angezeigt. Die Tests sind nach anerkannten validierten Verfahren durchzuführen. Handelt es sich bei dem Zielgewebe um Knochenmark, so ist im Fall eines negativen Ergebnisses der Nachweis erforderlich, dass die Zellen tatsächlich der Prüfsubstanz ausgesetzt worden sind.

4.2.3. Studien zur subchronischen oralen Toxizität (90 Tage)

Die Versuchsdauer beträgt mindestens 90 Tage. Für Zusatzstoffe, die zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten bestimmt sind, sind die Studien an zwei Tierarten durchzuführen, von denen die eine Art kein Nager sein darf, aber die Zieltierart sein kann. Für Zusatzstoffe zur Anwendung bei Tieren, die nicht für den menschlichen Verzehr bestimmt sind, reichen Untersuchungen an der Zieltierart aus. Hierbei muss der Wirkstoff den Versuchstieren und einer Kontrollgruppe in mindestens drei Dosen oral verabreicht werden, so dass eine Dosis/Wirkungs-Beziehung ermittelt werden kann.

Normalerweise sollte die höchste Dosis schädliche Wirkungen zur Folge haben. Bei der niedrigsten Dosis dürfen keine Anzeichen von Toxizität auftreten.

4.2.4. Studien zur chronischen oralen Toxizität (einschließlich Kanzerogenitätsstudien)

An mindestens einer Nagerart ist eine Studie zur chronischen Toxizität durchzuführen, die auch eine Kanzerogenitätsprüfung beinhalten kann.

Kanzerogenitätsstudien erübrigen sich, wenn der Wirkstoff und seine Metaboliten

- in einer geeigneten Batterie von Genotoxizitätstests stets negative Ergebnisse liefern,
- nicht strukturell mit bekannten Karzinogenen verwandt sind und
- in den Untersuchungen zur chronischen Toxizität keinerlei Wirkung aufweisen, die Hinweise auf potenzielle (Prä-)Neoplasien liefern.

4.2.5. Studien zur Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität

4.2.5.1. Studie zur Zwei-Generationen-Reproduktionstoxizität

- Es sind Studien zur Reproduktionsfunktion durchzuführen, die sich über mindestens zwei Generationen von Nachkommen (F1, F2) erstrecken; sie können mit einer Teratogenitätsstudie kombiniert werden. Der zu prüfende Stoff ist den männlichen und weiblichen Versuchstieren zu einem angemessenen Zeitpunkt vor der Paarung zu verabreichen. Die Verabreichung ist bis zur Entwöhnung der F2-Generation fortzusetzen.
- Fruchtbarkeit, Trächtigkeit, Geburt, Verhalten des Muttertiers, Säugen, Wachstum und Entwicklung der F1-Generation von der Befruchtung bis zur Reife sowie die Entwicklung der F2-Generation bis zur Entwöhnung sind sorgfältig zu beobachten und zu dokumentieren.

4.2.5.2. Teratogenitätsstudie

Gegenstand der Teratogenitätsstudie ist die Embryo- und Fötotoxizität. Sie ist an mindestens zwei Tierarten durchzuführen.

4.2.6. Studien zu Metabolismus und Ausscheidung

Es müssen Studien zur Resorption, zur Verteilung in Körperflüssigkeiten und -gewebe sowie zu den Ausscheidungswegen durchgeführt werden. Eine Metabolismusstudie, die auch das metabolische Gleichgewicht und die Identifizierung der wichtigsten Metaboliten in Urin und Faezes behandelt, ist an Tieren beiderlei Geschlechts und an denselben Stämmen wie den für die Toxizitätsuntersuchungen verwendeten durchzuführen. Eine Einzeldosis des markierten Moleküls (siehe 4.1.3) ist zu verabreichen, nachdem durch Anwendung der nicht markierten Verbindung in einer Dosis, die der höchsten für die Zieltierart vorgeschlagenen Menge entspricht, ein ausgewogenes Gleichgewicht (Steady state) erreicht wurde.

4.2.7. Bioverfügbarkeit der Rückstände

Bei der Bewertung des Risikos für den Verbraucher aufgrund bestimmter Rückstände in tierischen Erzeugnissen, insbesondere solcher in gebundener Form, kann ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor berücksichtigt werden, der auf der Bestimmung der Bioverfügbarkeit der Rückstände unter Einsatz geeigneter Labortiere und anerkannter Verfahren beruht.

4.2.8. Sonstige spezifische toxikologische und pharmakologische Studien

Falls ein Grund zur Besorgnis vorliegt, sollten weitere Studien zur Gewinnung zusätzlicher Informationen, die für die Sicherheitsbewertung des Wirkstoffs und seiner Rückstände zweckdienlich sind, durchgeführt werden.

4.2.9. Bestimmung des No-Observed- Effect-Level (NOEL)

Bei der Ermittlung eines NOEL, ausgedrückt als mg/kg Körpergewicht pro Tag, sind sämtliche oben genannten Ergebnisse und die relevanten veröffentlichten Daten (einschließlich etwa geeigneter Informationen über die Effekte des Wirkstoffs beim Menschen) sowie gegebenenfalls Informationen über eng verwandte chemische Strukturen zu berücksichtigen. Es ist der niedrigste NOEL zu wählen.

Allerdings sollte der zur ADI-Berechnung heranzuziehende NOEL-Wert unter Zugrundelegung der toxikologischen bzw. pharmakologischen Wirkungen gewählt werden. Für einige Zusatzstoffe, beispielsweise antibakterielle Substanzen, kann die ADI besser anhand der Wirkungen auf die menschliche Darmflora festgelegt werden. Da international anerkannte und validierte Verfahren zur Beschreibung der Darmflora nicht vorliegen, dürfte eine Beschreibung der Wirkungen auf ausgewählte und empfindliche Bakterienstämme des menschlichen Darms angemessener sein.

4.3. *Bewertung der Sicherheit für den Verbraucher*

4.3.1. Vorschlag für die tolerierbare tägliche Aufnahme (ADI) des Zusatzstoffs

Wenn dies angezeigt ist, sollte eine ADI vorgeschlagen werden.

Die ADI (ausgedrückt als mg des Zusatzstoffs oder der von ihm stammenden Stoffe pro Person und Tag) wird hergeleitet, indem man den NOEL (No-Observed-Effect-Level) durch einen geeigneten Sicherheitsfaktor teilt und mit einem mittleren menschlichen Körpergewicht (KG) von 60 kg multipliziert. Dieser als mg/kg KG pro Tag ausgedrückte NOEL kann anhand toxikologischer oder pharmakologischer Ergebnisse gewählt werden. In einigen Fällen ist möglicherweise eine ADI relevanter, die auf den mikrobiologischen Eigenschaften des Zusatzstoffs beruht. Die Entscheidung hängt davon ab, welche Eigenschaft unter dem Gesichtspunkt der gesundheitlichen Gefährdung des Verbrauchers eher relevant ist.

Bei der Wahl des Sicherheitsfaktors für die Festlegung der ADI eines bestimmten Zusatzstoffs sind folgende Punkte zu beachten:

- die Art der biologischen Wirkung, anhand deren der NOEL bestimmt wurde;
- die Bedeutung dieser Wirkung für den Menschen und die Reversibilität der Wirkung;
- Umfang und Qualität des für die NOEL-Bestimmung herangezogenen Datenmaterials;
- etwa bekannte Wirkungen der Rückstandsbestandteile.

Es ist üblich, bei der ADI-Berechnung einen Sicherheitsfaktor von mindestens 100 anzuwenden (einen Faktor von 10 zur Berücksichtigung potenzieller Interspezies-Schwankungen und einen weiteren Faktor von 10 zur Berücksichtigung möglicher individueller Unterschiede bei der Reaktion des Menschen). Liegen Humandaten zum Wirkstoff vor, so kann unter Umständen auch ein niedrigerer Sicherheitsfaktor akzeptiert werden.

4.3.2. Vorschlag für Höchstmengen für Rückstände (MRL) des Zusatzstoffs

Bei der MRL-Berechnung geht man davon aus, dass die Aufnahme von essbaren Geweben, Milch- und Eiprodukten die einzige Quelle einer potenziellen Exposition des Menschen ist. Ist dies nicht der Fall, so sind die übrigen Quellen zu berücksichtigen.

Einige dieser Stoffe werden bereits als Futtermittelzusatzstoffe und zu anderen Zwecken verwendet. In diesen Fällen ist zu erwarten, dass die gleichen MRL berechnet werden. Es kann auch der Fall eintreten, dass aufgrund streng wissenschaftlicher Überlegungen für die diversen Verwendungszwecke unterschiedliche MRL berechnet werden, und zwar dann, wenn Aufnahmeweg, Menge, Anwendungshäufigkeit und -dauer sich so von denjenigen bei der Verwendung als Futtermittelzusatzstoff unterscheiden, dass es Hinweise darauf gibt, dass die Kinetik und/oder der Metabolismus unterschiedliche Rückstandsprofile zur Folge hat. Es wird davon ausgegangen, dass in solchen Fällen die niedrigste MRL Anwendung findet.

Zur Festlegung einer MRL muss der chemische Charakter des von dem Zusatzstoff stammenden Stoffes, der zur Bestimmung der Rückstandsmengen im Gewebe verwendet werden soll, definiert werden. Dieser wird als Markerrückstand bezeichnet. Bei diesem Rückstandsbestandteil braucht es sich nicht zwangsläufig um den toxikologisch relevanten Rückstand zu handeln, er muss vielmehr als ein Indikator gewählt werden, der geeignet ist, den signifikanten Gesamtrückstand zu repräsentieren. Das Verhältnis zwischen Markerrückstand und Gesamtrückständen in Zusammenhang mit der ADI (d. h. Verhältnis Markerrückstand / gesamte radioaktive Rückstände, Markerrückstand / sämtliche biologisch aktiven Rückstände) ist für alle in den Depletionsstudien betrachteten Zeitpunkte zu bestimmen. Insbesondere sollte dieses Verhältnis für den Zeitpunkt bekannt sein, der zur MRL-Bestimmung gewählt wird. Ferner muss für diesen Markerrückstand ein geeignetes Analyseverfahren zur Verfügung stehen, damit die Einhaltung der MRL überprüft werden kann.

Bei der Festlegung von MRL (ausgedrückt als g/kg Markerrückstand pro kg essbares Feuchtgewebe oder -produkt) unter Zugrundelegung einer ADI sind folgende Werte für den täglichen Lebensmittelverzehr des Menschen anzuwenden:

	Säuger	Vögel	Fische
Muskel	300 g	300 g	300 g (*)
Leber	100 g	100 g	
Niere	50 g	10 g	
Fett	50 g (**)	90 g (***)	
+ Milch	1 500 g		
+ Ei		100 g	

(*) Muskel und Haut im natürlichen Verhältnis.

(**) Beim Schwein: 50 g Fett und Haut im natürlichen Verhältnis.

(***) Fett und Haut im natürlichen Verhältnis.

Die einzelnen MRL für verschiedene Gewebe sollen die Depletionskinetik der Rückstände in den betreffenden Geweben bei der für die Verwendung vorgesehenen Tierart widerspiegeln. Erforderlich ist ein Analyseverfahren, dessen Quantifizierungsgrenze unter der MRL liegt (siehe Kapitel II Ziffer 2.5.3).

Besteht die Möglichkeit, dass ein Stoff Rückstände in Geweben und Erzeugnissen bildet, so ist die MRL dergestalt vorzuschlagen, dass die Gesamtmenge des täglich aufgenommenen toxikologisch (oder mikrobiologisch) signifikanten Rückstands⁽¹⁾ unter der ADI liegen sollte (siehe obige Tabelle).

Die MRL sollte erst nach Betrachtung und Einbeziehung sämtlicher sonstiger potenzieller Quellen einer Exposition des Verbrauchers gegenüber Rückstandsbestandteilen festgesetzt werden.

Bei bestimmten Zusatzstoffen könnten in Milch, Eiern oder Fleisch Rückstände auftreten, die unterhalb der MRL liegen, aber mit der für bestimmte Verfahren der Lebensmittelherstellung erforderlichen Lebensmittelqualität unvereinbar sind, so z. B. bei der für die Käseherstellung verwendeten Milch. Es kann angezeigt sein, für solche Zusatzstoffe zusätzlich zur MRL einen „maximalen mit der Lebensmittelherstellung vereinbaren Rückstand“ in Erwägung zu ziehen.

Unter bestimmten Umständen ist eine MRL nicht erforderlich, beispielsweise

- wenn die Rückstände nicht bioverfügbar sind und keine schädlichen Wirkungen auf den menschlichen Darm und seine Mikroflora haben;
- wenn in der Zieltierart ein vollständiger Abbau zu Nährstoffen oder unschädlichen Substanzen erfolgt;
- wenn aufgrund einer geringen Toxizität im Tierversuch eine ADI „nicht angegeben“ wird;
- wenn die Verwendung auf Futtermittel für Heimtiere beschränkt ist;
- wenn ein Stoff auch als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen ist⁽²⁾, wird in der Regel eine MRL nicht verlangt, sofern es sich bei dem Markerrückstand im wesentlichen um die Muttersubstanz handelt und diese nur einen unbedeutenden Bruchteil der ADI des Lebensmittelzusatzstoffs ausmacht.

4.3.3. Vorschlag für die Wartezeit

Die Wartezeit wird nach Maßgabe der MRL festgesetzt. Hierbei handelt es sich um den Zeitraum nach dem Absetzen der vorgeschlagenen Formulierung des Zusatzstoffs, welcher erforderlich ist, damit die Rückstandsmengen bis unter die MRL sinken können (95 % Konfidenzintervall).

⁽¹⁾ Vorschlag für die Berechnung: [500 g Fleisch (bestehend aus 300 g Muskel, 100 g Leber, 50 g Niere, 50 g Fett) oder 500 g Geflügel (bestehend aus 300 g Muskel, 100 g Leber, 10 g Niere, 90 g Fett) oder 300 g Fisch] + 1 500 g Milch + 100 g Ei.

⁽²⁾ Gemäß der Richtlinie 89/107/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Zusatzstoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen (ABl. L 40 vom 11.2.1989, S. 27).

Zur Bestimmung einer Wartezeit kann ein bestimmtes essbares Gewebe als Surrogat für andere verwendet werden; es wird häufig als Zielgewebe bezeichnet.

4.4. *Bewertung der Sicherheit der Arbeitnehmer*

Eine Exposition von Arbeitnehmern kann hauptsächlich inhalativ oder topisch bei der Herstellung, Handhabung oder Anwendung des Zusatzstoffs erfolgen; so sind landwirtschaftliche Arbeitskräfte beispielsweise bei der Handhabung oder Mischung des Zusatzstoffs exponiert. Es sollten zusätzliche Informationen über die Art und Weise der Handhabung geliefert werden. Eine Bewertung des für die Arbeitnehmer bestehenden Risikos ist beizufügen.

Erfahrungen im Herstellungsbetrieb sind häufig eine wichtige Informationsquelle für die Beurteilung des für die Arbeitnehmer bestehenden Risikos aufgrund der inhalativen oder topischen Exposition gegenüber dem Zusatzstoff. Besondere Beachtung verdienen Zusatzstoffe bzw. mit Zusatzstoffen behandelte Futtermittel und/oder tierische Ausscheidungen, die in getrockneter Pulverform vorliegen bzw. eine solche Form annehmen können, sowie Zusatzstoffe mit möglichem allergenem Potenzial.

4.4.1. Toxikologische Risikobewertung im Hinblick auf die Sicherheit der Arbeitnehmer

4.4.1.1. Wirkungen auf das Atmungssystem

Es ist nachzuweisen, dass flugfähige Staubmengen keine Gesundheitsgefährdung für die Arbeitnehmer darstellen. Erforderlichenfalls umfasst dieser Nachweis Inhalationsstudien an Labortieren, veröffentlichte epidemiologische Daten und/oder die im eigenen Betrieb des Antragstellers gewonnenen Daten und/oder Tests auf Reizung und Sensibilisierung des Atmungssystems.

4.4.1.2. Wirkungen auf Augen und Haut

Sofern verfügbar, sind direkte Nachweise darüber vorzulegen, dass in bekannten Situationen beim Menschen keine Reizung und/oder Sensibilisierung hervorgerufen wird. In Ergänzung hierzu sind Ergebnisse validierter Tierversuche auf Haut- und Augenreizung sowie auf Sensibilisierungspotenzial einzureichen.

4.4.1.3. Systemische Toxizität

Die zur Erfüllung der Sicherheitsanforderungen gewonnenen Toxizitätsdaten (auch zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Mutagenität, Kanzerogenität und zu Reproduktionsuntersuchungen) sind heranzuziehen, um andere Aspekte der Arbeitnehmersicherheit zu bewerten. Dabei ist daran zu erinnern, dass die Kontamination der Haut und/oder das Einatmen des Zusatzstoffs die häufigsten Expositionswege sind.

4.4.2. Expositionsbewertung

Es sind Informationen darüber vorzulegen, auf welche Weise die Anwendung des Zusatzstoffs zur Exposition führen kann — durch Einatmen, über die Haut oder durch orale Aufnahme. Diese Angaben schließen eine quantitative Bewertung ein, sofern eine solche vorliegt, beispielsweise zu der typischen Konzentration in der Luft, zur Hautkontamination oder zur oralen Aufnahme. Liegen keine quantitativen Angaben vor, so sind ausreichende Informationen zu liefern, damit eine angemessene Expositionsbewertung erfolgen kann.

4.4.3. Maßnahmen zur Expositionsbegrenzung

Anhand der Informationen, die die Toxizitäts- und Expositionsbewertung geliefert hat, ist eine Schlussfolgerung bezüglich der gesundheitlichen Risiken (systemische Toxizität, Reizung oder Sensibilisierung) zu ziehen, die bei Anwendung von Maßnahmen zur Expositionsbegrenzung, die unter den gegebenen Umständen vernünftig sind, für die Anwender bestehen. Ist das Risiko nicht akzeptabel, so sind Schutzmaßnahmen zur Eindämmung oder Beseitigung der Exposition zu treffen. Eine Neuformulierung des Produkts oder eine Änderung der Verfahren zur Herstellung, Anwendung und/oder Entsorgung des Zusatzstoffs sind die bevorzugten Lösungen. Der Einsatz persönlicher Schutzausrüstungen sollte nur als letzter Ausweg in Betracht gezogen werden, und zwar zum Schutz vor etwaigen Restrisiken, die nach Einführung von Schutzmaßnahmen verbleiben.

4.5. Bewertung der Umweltrisiken

Es ist wichtig, die Auswirkungen von Futtermittelzusatzstoffen auf die Umwelt zu betrachten, da diese typischerweise über einen langen Zeitraum hinweg verabreicht werden (sogar lebenslang), da große Gruppen von Tieren betroffen sein können und da zahlreiche Zusatzstoffe schlecht resorbiert und somit nahezu unverändert ausgeschieden werden. Dennoch besteht in bestimmten Fällen nur ein geringerer Bedarf an einer Bewertung der Umweltverträglichkeit. Es ist nicht angezeigt, im Rahmen dieser allgemeinen Leitlinien strenge Regeln aufzustellen. Bei der Bestimmung der Auswirkungen von Futtermittelzusatzstoffen auf die Umwelt sollte schrittweise vorgegangen werden (siehe Entscheidungsbaum), wobei in der ersten Phase diejenigen Zusatzstoffe, die keiner weiteren Prüfung bedürfen, eindeutig identifizierbar sind. Für die übrigen Zusatzstoffe ist eine zweite Phase von Studien erforderlich (Phase II A) zwecks Gewinnung zusätzlicher Informationen, auf deren Grundlage sich weitere Studien (Phase II B) als notwendig erweisen können. Gegebenenfalls sind die Studien gemäß der Richtlinie 67/548/EWG durchzuführen.

4.5.1. Phase-I-Bewertung

Zweck der Phase-I-Bewertung ist es, zu beurteilen, ob eine signifikante Auswirkung des Zusatzstoffs oder seiner Metaboliten wahrscheinlich ist oder nicht, wobei man sich im Wesentlichen auf Daten stützt, die bereits für andere Zwecke erhoben wurden.

Auf Phase II kann in zwei Fällen verzichtet werden:

- a) wenn die chemische Natur, die biologische Wirkung und die Verwendung des Zusatzstoffs darauf schließen lassen, dass die Auswirkung vernachlässigbar ist; dies ist beispielsweise dann der Fall,
 - wenn der Zusatzstoff und/oder seine hauptsächlichen Metaboliten (das sind solche, die mehr als 20 % des Gesamtrückstands in den Exkrementen ausmachen) physiologische bzw. natürliche Stoffe sind (z. B. Vitamine oder Mineralien), die die Konzentration in der Umwelt nicht verändern, es sei denn, es gebe offensichtlich Grund zur Besorgnis (z. B. bei Kupfer);
 - wenn es sich um Zusatzstoffe für Haustiere (ausgenommen Pferde) handelt;
- b) wenn die wahrscheinliche Umweltkonzentration (PEC) auch im schlimmsten Fall so niedrig ist, dass kein Anlass zur Besorgnis besteht.

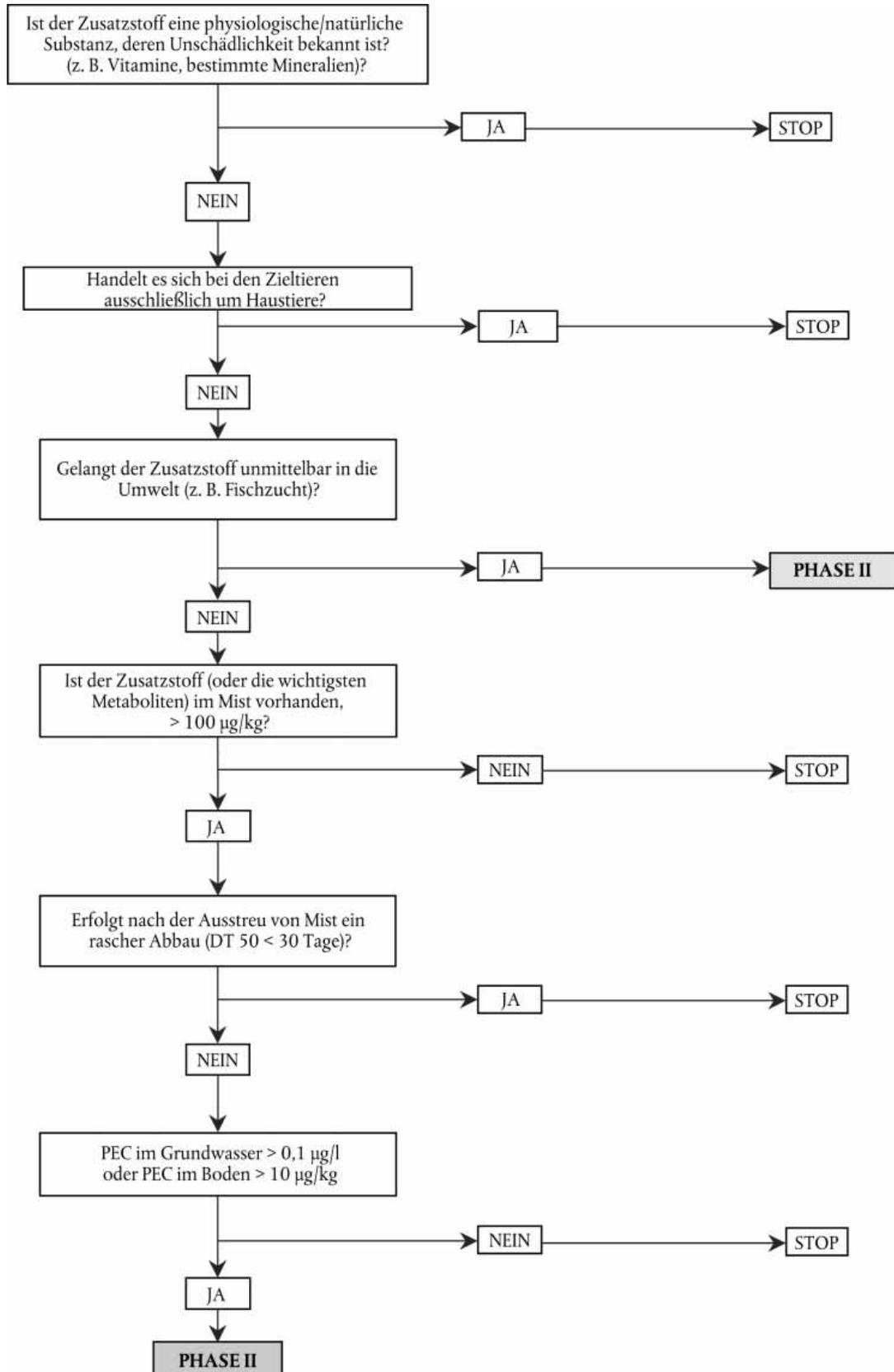
Die im schlimmsten Fall zu erwartende Umweltkonzentration im Boden entsteht wahrscheinlich dadurch, dass der während der maximalen Ausscheidung der Hauptrückstandsbestandteile (des Zusatzstoffs oder seiner wichtigsten Metaboliten) anfallende Mist auf dem Acker ausgestreut wird. Die PEC ist für jeden Hauptbestandteil des Rückstands im Dung und für jedes relevante Medium zu bewerten. Für den Boden kann dann auf weitere Untersuchungen verzichtet werden, wenn die PEC für die summierten wichtigsten Rückstandsbestandteile im Mist nicht größer ist als 100 µg/kg oder wenn die wichtigsten Rückstandsbestandteile im Mist problemlos zu natürlichen Stoffen oder zu Konzentrationen unter 100 µg/kg abgebaut werden (Abbauzeit DT 50 < 30 Tage) (sofern die entsprechenden Daten vorliegen) oder wenn die PEC im Boden (in 5 cm Tiefe) weniger als 10 µg/kg beträgt.

Die im schlimmsten Fall zu erwartende Umweltkonzentration in Wasser kann dadurch entstehen, dass verschüttete Futtermittel oder Exkremente, die den Zusatzstoff und seine Metaboliten enthalten, in Gewässer gelangen oder dass in den Exkrementen oder im Boden enthaltene Stoffe in das Grundwasser sickern. Wird die PEC für die Kontamination von Gewässern zuverlässig auf unter 0,1 µg pro Liter geschätzt, so ist eine Phase-II-A-Bewertung der Umweltauswirkungen des Zusatzstoffs auf Wasser nicht erforderlich.

Kann der Antragsteller nicht nachweisen, dass der vorgeschlagene Zusatzstoff in eine dieser Ausnahmekategorien fällt, oder wird der Zusatzstoff unmittelbar in die Umwelt freigesetzt (z. B. Aquakultur), so ist in der Regel eine Phase-II-Bewertung erforderlich.

UMWELTRISIKO DURGH FUTTERMITTEL-ZUSATZSTOFFE

Entscheidungsbaum für Phase I



4.5.2. Phase-II-Bewertung

Phase-II-Bewertung in zwei Abschnitten — Phase II A und Phase II B

Das Bioakkumulationspotenzial des Zusatzstoffs und/oder seiner wichtigsten Metaboliten sowie der Einfluss dieses Potenzials auf den vorausgesagten Sicherheitsabstand sind zu bewerten. Es wird von einer potenziell nicht signifikanten Bioakkumulation ausgegangen, wenn z. B. K_{ow} (Verteilungskoeffizient) < 3 ist. Kann ein entsprechender Sicherheitsabstand nicht festgelegt werden, so sind geeignete Phase-II-B-Studien erforderlich.

4.5.2.1. Phase II A

Zweck der Phase-II-A-Bewertung ist die Ermittlung des Umweltrisikos durch

- verfeinerte Berechnung der PEC;
- Bestimmung des Verhältnisses zwischen Exposition, Menge des Zusatzstoffs und/oder seiner wichtigsten Metaboliten und kurzfristigen schädlichen Wirkungen bei relevanten Surrogat-Tier- bzw. -Pflanzenarten für die betrachteten Umweltmedien;
- Bestimmung des PNEC-Wertes anhand dieser Ergebnisse (PNEC: Konzentration, bei der keine Wirkung zu erwarten ist).

Zur Bestimmung des Risikos wird folgendes sequenzielle Verfahren empfohlen:

- a) Für jedes betrachtete Umweltmedium ist ein verfeinerter PEC-Wert zu errechnen, sofern dies noch nicht in Phase I geschehen ist. Dabei sind folgende Punkte zu berücksichtigen:
 - die Konzentration des Zusatzstoffs und/oder seiner wichtigsten Metaboliten im Mist nach Verabreichung des Zusatzstoffs in der vorgeschlagenen Dosierung an Tiere. In die Berechnung fließen auch das Exkrementvolumen und die Dosierung ein;
 - die potenzielle Verdünnung des ausgeschiedenen von dem Zusatzstoff stammenden Materials durch das übliche Mistbehandlungsverfahren und die Lagerung vor der Ausbringung;
 - die Adsorption/Desorption des Zusatzstoffs und seiner Metaboliten am Boden und die Persistenz von Rückständen im Boden (DT₅₀ und DT₉₀); bei Aquakultur: im Sediment;
 - sonstige Faktoren wie Photolyse, Hydrolyse, Verdampfung, Abbau im Boden- oder Wassersedimentsystem; Verdünnung beim Pflügen usw.

Für die Zwecke der Risikobewertung in Phase II A ist für jedes Umweltmedium der höchste auf diese Weise errechnete PEC-Wert zu verwenden.

Ist im Steady state mit einer hohen Persistenz im Boden (DT₉₀ > 1 Jahr) bei Konzentrationen über 10 g/kg Boden zu rechnen, so kann sich eine Phase-II-B-Bewertung als notwendig erweisen.

- b) Als nächstes sind diejenigen Mengen zu bestimmen, die bei unterschiedlichem trophischem Niveau ernste kurzfristige schädliche Wirkungen in den betrachteten Umweltmedien (Boden, Wasser) hervorrufen. Dabei sind die Leitlinien der OECD⁽¹⁾ oder Leitlinien mit vergleichbarem Status zu befolgen. Geeignete Tests für den Boden sind: Regenwurmtest (50 % Letale Konzentration, LC₅₀-Wert), Phytotoxizität (50 % Wirkkonzentration, EC₅₀-Wert) in Bodenpflanzen, Wirkungen auf Mikroorganismen im Boden (z. B.: EC₅₀ für Effekte auf Methanbildung und Stickstofffixierung). Für die aquatische Umwelt: Fische (96-Std.-Studie zur LC₅₀), *Daphnia magna* (48-Std.-Studie zur EC₅₀), Algen (Studie zur LC₅₀) und eine Toxizitätsstudie für Sedimentorganismen.
- c) Für jedes zu betrachtende Medium ist der PNEC-Wert zu berechnen. In der Regel ergibt er sich, indem man den niedrigsten in den genannten Ökotoxizitätstests beobachteten Wert (das ist das Ergebnis bei der empfindlichsten Spezies) für eine schädliche Wirkung durch einen Sicherheitsfaktor von mindestens 100 teilt, der von dem verwendeten Indikator und der Zahl der verwendeten Testspezies abhängt.
- d) Die errechneten PEC- und PNEC-Werte werden verglichen. Welches PEC/PNEC-Verhältnis akzeptabel ist, hängt von der Art des zur PNEC-Bestimmung verwendeten Testergebnisses ab. Normalerweise liegt es zwischen 1 und 0,1. Ergeben sich signifikant kleinere Verhältnisse, so sind weitere ökotoxikologische Tests wahrscheinlich nicht erforderlich, es sei denn, man geht von einer Bioakkumulation aus. Umgekehrt sind bei höheren Verhältniszahlen Phase-II-B-Tests erforderlich.

⁽¹⁾ OECD Guidelines for Testing of Chemicals.

4.5.2.2. Phase II B (eingehendere toxikologische Studien)

Bleiben bei einem Zusatzstoff nach der Phase-II-A-Bewertung Zweifel hinsichtlich seiner Umweltauswirkungen bestehen, so sind eingehendere Untersuchungen der Effekte auf die biologischen Spezies in dem Umweltmedium erforderlich, in dem die Phase-II-A-Studien mögliche Probleme erkennen ließen. In diesem Fall müssen weitere Tests durchgeführt werden, um die chronischen und spezifischeren Wirkungen auf entsprechende Tier-, Pflanzen und Mikrobenarten zu bestimmen. Möglicherweise wurde bei der Phase-II-A-Bewertung der PEC-Wert zu hoch angesetzt. Um dies zu beweisen, können Messungen der Umweltkonzentrationen und der Persistenz des Zusatzstoffs und/oder seiner wichtigsten Metaboliten unter Feldbedingungen erforderlich sein.

Geeignete zusätzliche Ökotoxizitätstests sind in einer Reihe von Veröffentlichungen beschrieben, unter anderem in den OECD-Leitlinien. Es kann sich als notwendig erweisen, drei Kategorien von Umweltspezies zu betrachten: Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen. Die Tests sind sorgfältig auszuwählen, um sicherzustellen, dass sie sich für die Bedingungen eignen, unter denen der Zusatzstoff und/oder seine Metaboliten in die Umwelt freigesetzt bzw. dort verbreitet werden.

Die Bewertung der Auswirkungen auf den Boden kann Folgendes umfassen:

- eine Untersuchung der subletalen Wirkung auf Regenwürmer, weitere Studien zur Auswirkung auf die Bodenmikroflora, Phytotoxizitätstests an einem Spektrum ökonomisch wichtiger Pflanzenarten, Untersuchungen an Wirbellosen des Grünlands, wie Insekten, und an Wildvögeln.
- NB: Eine gesonderte Untersuchung der Säugertoxizität kann sich erübrigen, da dieser Aspekt schon im Rahmen der diesbezüglichen Untersuchungen zur ADI-Bestimmung betrachtet worden sein dürfte.

Die Bewertung der Auswirkungen auf Gewässer kann Folgendes umfassen:

- eine Untersuchung der chronischen Toxizität an den im Rahmen der Phase-II-A-Bewertung ermittelten empfindlichsten aquatischen Organismen, z. B. Fischtest im frühen Entwicklungsstadium, Daphnien-Reproduktionstest, 72-Std.-Algentests und eine Bioakkumulationsstudie.
- Kann ein ausreichender Sicherheitsabstand zwischen PEC- und PNEC-Wert nicht festgelegt werden, so müssen wirksame Abhilfemaßnahmen zur Milderung der Umweltauswirkung angegeben werden.

5. Kapitel V: Muster einer Monographie

5.1. Identität des Zusatzstoffs

5.1.1. Vorgeschlagene Handelsbezeichnung(en).

5.1.2. Art des Zusatzstoffs gemäß seiner hauptsächlichen Wirkung. Etwaige andere Verwendungszwecke des Wirkstoffs sind anzugeben.

5.1.3. Qualitative und quantitative Zusammensetzung (Wirkstoff, sonstige Bestandteile, Verunreinigungen, Chargenstreuung). Handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein Gemisch aus eindeutig definierbaren Wirkstoffkomponenten, so sind die Hauptkomponenten gesondert zu beschreiben und ihr Anteil im Gemisch ist anzugeben.

5.1.4. Physikalische Beschaffenheit, Verteilung der Teilchengöße, Teilchenform, Dichte, Schüttdichte; bei Flüssigkeiten: Viskosität, Oberflächenspannung.

5.1.5. Herstellungsverfahren einschließlich etwaiger spezifischer Behandlungsverfahren.

5.2. Spezifizierung des Wirkstoffs

5.2.1. Generische Bezeichnung, chemische Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur, sonstige internationale generische Bezeichnungen und Abkürzungen. CAS-Nummer (CAS: Chemical Abstracts Service).

5.2.2. Strukturformel, Summenformel und Molekulargewicht. Ist der Wirkstoff ein Fermentationserzeugnis: qualitative und quantitative Zusammensetzung der wichtigsten Bestandteile, mikrobiologischer Ursprung (Name und Anschrift der Kultursammlung, wo der Stamm hinterlegt ist).

- 5.2.3. Reinheit
- Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe und der zusammen mit ihnen auftretenden Verunreinigungen und toxischen Substanzen, Bestätigung des Fehlens von Produktionsorganismen.
- 5.2.4. Relevante Eigenschaften
- Physikalische Eigenschaften chemisch definierter Stoffe: Dissoziationskonstante, pKa, elektrostatische Eigenschaften, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Dichte, Dampfdruck, Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, K_{ow} und K_{oc} , Massen- und Absorptionsspektren, NMR-Daten, eventuelle Isomeren und sonstige relevante physikalische Eigenschaften.
- 5.3. *Physikalisch-chemische, technologische und biologische Eigenschaften des Zusatzstoffs*
- 5.3.1. Stabilität des Zusatzstoffs bei Exposition gegenüber Umweltfaktoren wie Licht, Temperatur, pH-Wert, Feuchtigkeit und Sauerstoff. Vorschlag für die Haltbarkeitsdauer.
- 5.3.2. Stabilität während der Herstellung von Vormischungen und Futtermitteln, insbesondere Stabilität bei den zu erwartenden Prozessbedingungen (Hitze, Feuchtigkeit, Druck/Schub, Zeit). Etwaige Abbau- oder Zersetzungsprodukte.
- 5.3.3. Stabilität während der Lagerung von Vormischungen und verarbeiteten Futtermitteln unter definierten Bedingungen. Vorschlag für die Haltbarkeitsdauer.
- 5.3.4. Sonstige relevante physikalisch-chemische, technologische oder biologische Eigenschaften, wie Dispergierbarkeit unter günstigen Bedingungen, um in Vormischungen und Futtermitteln homogene Gemische zu erhalten, Staubbildung verhindernde und antistatische Eigenschaften, Dispergierbarkeit in Flüssigkeiten.
- 5.4. *Überwachungsmethoden*
- 5.4.1. Beschreibung der Methoden zur Bestimmung der Kriterien gemäß den Ziffern 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 und 2.3.4.
- 5.4.2. Beschreibung der qualitativen und quantitativen Analyseverfahren zur Bestimmung der Markerrückstände des Wirkstoffs in Zielgeweben und tierischen Erzeugnissen.
- 5.4.3. Falls die genannten Methoden veröffentlicht worden sind, reicht ein Quellennachweis unter Umständen aus, und die entsprechenden Veröffentlichungen sind in Kopie vorzulegen.
- 5.4.4. Angaben zu den optimalen Lagerungsbedingungen für die Referenzstandards.
- 5.5. *Biologische Eigenschaften des Zusatzstoffs*
- 5.5.1. Bei Kokzidiostatika und anderen Arzneimitteln: Einzelheiten zu den prophylaktischen Wirkungen (z. B. Morbidität, Mortalität, Anzahl der Oozyten, Bewertung der Schädigungen).
- 5.5.2. Für Zusatzstoffe, die für zootechnische Zwecke bestimmt sind und nicht unter 5.5.1 fallen: Einzelheiten zu den Wirkungen auf Futtermittelaufnahme, Körpergewicht, Futtermittelfermentation, Erzeugnisqualität und -ertragbarkeit sowie auf sonstige Parameter von Nutzen für das Tier, die Umwelt, den Erzeuger oder den Verbraucher.
- 5.5.3. Für technologische Zusatzstoffe: relevante technologische Wirkungen.
- 5.5.4. Eventuelle schädliche Wirkungen, Gegenanzeigen oder Warnhinweise (Zieltier, Verbraucher, Umwelt), einschließlich biologischer Wechselwirkungen, unter Angabe einer Begründung. ADI- oder MRL-Werte, die für andere Verwendungszwecke des Zusatzstoffs festgelegt wurden, sind anzugeben.
- 5.6. *Genaue quantitative und qualitative Angabe etwaiger Rückstände in Zielgeweben, die bei bestimmungsgemäßer Anwendung des Zusatzstoffs in tierischen Erzeugnissen gefunden wurden*
- 5.7. *Gegebenenfalls sind die ADI, die festgelegten MRL-Werte und die Wartezeit anzugeben.*

-
- 5.8. *Sonstige relevante Eigenschaften zur Identifizierung des Zusatzstoffs*
- 5.9. *Anwendungsbedingungen*
- 5.10. *Datum*
6. **Kapitel VI: Muster einer technischen Spezifikation**
1. *Identität des Zusatzstoffs*
- 1.1. Art des Zusatzstoffs
- 1.2. Physikalische Beschaffenheit
- 1.3. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
- 1.4. Verfahren für die Analyse des Zusatzstoffs und der Rückstände
- 1.5. Gemeinschaftliche Registrierungsnummer (EG-Nummer)
- 1.6. Verpackung
2. *Spezifizierung des Wirkstoffs*
- 2.1. Generische Bezeichnung, chemische Bezeichnung, CAS-Nummer
- Generische Bezeichnung
 - Chemische Bezeichnung (IUPAC)
 - CAS-Nummer
- 2.2. Summenformel
3. *Physikalisch-chemische, technologische und biologische Eigenschaften des Zusatzstoffs*
- 3.1. Stabilität des Zusatzstoffs
- 3.2. Stabilität während der Herstellung von Vormischungen und Futtermitteln
- 3.3. Stabilität während der Lagerung von Vormischungen und Futtermitteln
- 3.4. Sonstige Eigenschaften
4. *Anwendungsbedingungen*
- 4.1. Tierart oder -kategorie, gegebenenfalls Höchstalter
- 4.2. Mindest- und Höchstgehalt in Futtermitteln
- 4.3. Gegenanzeigen, Wechselwirkungen
- 4.4. Warnhinweise
5. *Für das Inverkehrbringen verantwortliche Person*
- 5.1. Name

- 5.2. Anschrift
- 5.3. Registrierungsnummer
6. *Hersteller*
- 6.1. Name
- 6.2. Anschrift
- 6.3. Zulassungsnummer oder Registrierungsnummer des Unternehmens oder des Zwischenhändlers
7. *Datum*

7. **Kapitel VII: Verlängerung der Zulassung von Zusatzstoffen, deren Zulassung an eine für das Inverkehrbringen verantwortliche Person gebunden ist**

1. *Allgemeines*

Es ist ein aktualisiertes Dossier und eine ebensolche Monographie nach den neuesten Leitlinien zu erstellen; ferner ist ein Verzeichnis sämtlicher wie auch immer gearteter Änderungen seit der Genehmigung des Inverkehrbringens oder seit der letzten Verlängerung vorzulegen.

Es muss bestätigt werden, dass die Monographie und das Sicherheitsdatenblatt dergestalt angepasst wurden, dass sie sämtliche neuen Angaben enthalten, die für den Zusatzstoff relevant sind oder infolge der Änderung dieser Leitlinien nunmehr verlangt werden.

Ferner sind Informationen über den Zulassungsstatus weltweit und das Verkaufsvolumen vorzulegen.

2. *Identität des Wirkstoffs und des Zusatzstoffs*

Es ist nachzuweisen, dass der Zusatzstoff bzw. seine Zusammensetzung, Reinheit oder Wirkungsweise gegenüber dem bereits zugelassenen Zusatzstoff nicht verändert wurde. Etwaige Änderungen am Herstellungsprozess sind anzugeben.

3. *Wirksamkeit*

Es ist nachzuweisen, dass der Zusatzstoff die beanspruchte Wirkung unter den zum Zeitpunkt der Verlängerungsbeantragung üblichen Bedingungen der tierischen Erzeugung behält. Zu diesem Zweck ist über die allgemeinen Erfahrungen mit der Anwendung des Zusatzstoffs und der Leistungsüberwachung zu berichten.

4. *Mikrobiologie*

Besonderes Augenmerk ist auf die mögliche Entwicklung einer Resistenz gegen antimikrobielle Substanzen während der Langzeitanwendung unter Praxisbedingungen zu richten. Daher müssen die Tests unter Feldbedingungen in Betrieben durchgeführt werden, in denen der Zusatzstoff so lange wie möglich routinemäßig angewandt wurde. Als Testorganismen ist eine Auswahl der üblichen Darmbakterien zu verwenden, darunter relevante endogene und exogene grampositive sowie gramnegative Organismen.

Ergeben die Tests gegenüber den ursprünglichen Zahlen eine Veränderung im Resistenzmuster, so sind die resistenten Bakterien auf Kreuzresistenz gegenüber den zur Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier eingesetzten relevanten Antibiotika zu prüfen. Am wichtigsten sind Antibiotika, die zur gleichen Gruppe gehören wie der Zusatzstoff; aber auch andere Antibiotikagruppen sind in den Versuch einzubeziehen.

Ein Bericht über die Ergebnisse der entsprechenden Überwachungsprogramme ist beizufügen.

5. *Sicherheit*

Es ist nachzuweisen, dass der Zusatzstoff nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand unter den genehmigten Bedingungen für die Zieltierart, die Verbraucher, die Anwender und die Umwelt sicher bleibt. Es ist eine Aktualisierung der Sicherheitsangaben für den Zeitraum seit der Genehmigung des Inverkehrbringens oder seit der letzten Verlängerung vorzulegen, die Angaben zu folgenden Punkten enthält:

- Berichte über schädliche Wirkungen einschließlich Unfällen (zuvor nicht bekannte Wirkungen, schwerwiegende Wirkungen jeglicher Art, erhöhte Inzidenz bekannter Wirkungen) bei Zieltieren, Anwendern und Umwelt. In dem Bericht sind Angaben zur Art der Wirkung, zur Anzahl der betroffenen Tiere/Personen/Organismen, zu den Folgen, den Anwendungsbedingungen und zur Kausalitätsbewertung zu machen;
- Berichte über zuvor nicht bekannte Wechselwirkungen und Kreuzkontaminationen;
- gegebenenfalls Daten über die Rückstandsüberwachung;
- sonstige Informationen über die Sicherheit des Zusatzstoffs.

Werden zu einem dieser Faktoren keine weiteren Angaben vorgelegt, so ist dies klar zu begründen.

8. **Kapitel VIII: Neuer Antragsteller, der Bezug nimmt auf die Erstzulassung eines Zusatzstoffs, dessen Zulassung an eine für das Inverkehrbringen verantwortliche Person gebunden ist**

Da auf die Bewertung der für die ursprüngliche Zulassung vorgelegten Daten zurückgegriffen werden kann, braucht ein Dossier für einen Antrag gemäß Artikel 9c Absatz 3 nur die im Folgenden aufgeführten Anforderungen zu erfüllen.

Ein Zusatzstoff kann dann als identisch für diesen Zweck gelten, wenn die qualitative und quantitative Zusammensetzung und die Reinheit des Wirkstoffs und der sonstigen Bestandteile im Wesentlichen die gleichen sind, die Zubereitung die gleiche ist und die Anwendungsbedingungen identisch sind.

Bei derartigen Produkten ist es in der Regel nicht erforderlich, die pharmakologischen, toxikologischen und Wirksamkeitsstudien zu wiederholen; statt dessen kann ein verkürzter Antrag eingereicht werden. Dieser muss Sachverständigenberichte umfassen.

- Die in Kapitel II geforderten Unterlagen und eine Monographie sind vollständig einzureichen.
- Es sind Daten vorzulegen, denen zu entnehmen ist, dass die Spezifikation der physikalischen und chemischen Merkmale des Zusatzstoffs im Wesentlichen derjenigen des bereits zugelassenen Produkts entspricht.
- Es ist zu bestätigen, dass die seit der Erteilung der Genehmigung des Inverkehrbringens des ursprünglichen Zusatzstoffs gewonnenen neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse in der verfügbaren Literatur über den Zusatzstoff die ursprüngliche Wirksamkeitsbewertung nicht verändert haben.
- Besonderes Augenmerk ist auf die mögliche Entwicklung einer Resistenz gegen antimikrobielle Substanzen während der Langzeitanwendung unter Praxisbedingungen zu richten. Daher müssen die Tests unter Feldbedingungen in Betrieben durchgeführt werden, in denen der Zusatzstoff so lange wie möglich routinemäßig angewandt wurde. Als Testorganismen ist eine Auswahl der üblichen Darmbakterien zu verwenden, darunter relevante endogene und exogene grampositive sowie gramnegative Organismen.
- Ergeben die Tests gegenüber den ursprünglichen Zahlen eine Veränderung im Resistenzmuster, so sind die resistenten Bakterien auf Kreuzresistenz gegenüber den zur Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier eingesetzten relevanten Antibiotika zu prüfen. Am wichtigsten sind Antibiotika, die zur gleichen Gruppe gehören wie der Zusatzstoff; aber auch andere Antibiotikagruppen sind in den Versuch einzubeziehen.
- Es ist nachzuweisen, dass der Zusatzstoff nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand unter den genehmigten Bedingungen für die Zieltierart, die Verbraucher, die Anwender und die Umwelt sicher bleibt.
- Es ist nachzuweisen, dass die Wartezeit den MRL entspricht.

TEIL II

MIKROORGANISMEN UND ENZYME⁽¹⁾

⁽¹⁾ Siehe Richtlinie 94/40/EG der Kommission (ABl. L 208 vom 11.8.1994, S. 15), geändert durch die Richtlinie 95/11/EG.