

RICHTLINIE 94/40/EG DER KOMMISSION

vom 22. Juli 1994

zur Änderung der Richtlinie 87/153/EWG des Rates zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der TierernährungDIE 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 Tierernäh-
rung⁽¹⁾, zuletzt geändert durch die Richtlinie 94/17/EG
der Kommission⁽²⁾, insbesondere auf Artikel 9 Absatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe :

In der Richtlinie 70/524/EWG wurden Leitlinien zur
Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung
vorgesehen. Diese sind in der Richtlinie 87/153/EWG des
Rates⁽³⁾ festgelegt worden. Die genannten Leitlinien sind
nach den neuesten wissenschaftlichen und technischen
Erkenntnissen anzupassen.Es ist notwendig, diese Leitlinien zu ergänzen, um über
Bewertungskriterien zur Prüfung der Zulassungsanträge
für Mikroorganismen und Enzyme als Zusatzstoffe zu
verfügen.Gemäß der Richtlinie 93/114/EG des Rates⁽⁴⁾ sind in das
gemeinschaftliche Zulassungsverfahren für Zusatzstoffe
die Anforderungen der Richtlinie 90/220/EWG des Rates
vom 23. April 1990 über die absichtliche Freisetzung von
genetisch veränderten Organismen in die Umwelt⁽⁵⁾,
geändert durch die Richtlinie 94/15/EG der Kom-
mission⁽⁶⁾, hinsichtlich einer speziellen Beurteilung der
Umweltrisiken einzufügen, damit diese auf alle Zusatz-
stoffe anzuwenden sind, die genetisch veränderte Orga-
nismen enthalten oder daraus bestehen. Daher ist es
angezeigt, die Richtlinie 87/153/EWG zu ändern, um sie
mit den Anforderungen der Richtlinie 90/220/EWG in
Einklang zu bringen.Da zahlreiche Änderungen vorgenommen wurden,
erscheint es sinnvoll, diese Leitlinien im Anhang zu
dieser Richtlinie zu kodifizieren.Die in dieser Richtlinie vorgesehenen Maßnahmen
entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Futtermit-
telausschusses —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN :

*Artikel 1*Der Anhang der Richtlinie 87/153/EWG wird durch den
Anhang zur vorliegenden Richtlinie ersetzt.*Artikel 2*Die Mitgliedstaaten erlassen die erforderlichen Rechts-
und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie späte-
stens am 1. Oktober 1994 nachzukommen. Sie setzen die
Kommission unverzüglich davon in Kenntnis.
Wenn die Mitgliedstaaten diese Vorschriften erlassen,
nehmen sie in diesen 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.

Brüssel, den 22. Juli 1994

Für die Kommission

René STEICHEN

Mitglied der Kommission⁽¹⁾ ABl. Nr. L 270 vom 14. 12. 1970, S. 1.⁽²⁾ ABl. Nr. L 105 vom 26. 4. 1994, S. 19.⁽³⁾ ABl. Nr. L 64 vom 7. 3. 1987, S. 19.⁽⁴⁾ ABl. Nr. L 334 vom 31. 12. 1993, S. 24.⁽⁵⁾ ABl. Nr. L 117 vom 8. 5. 1990, S. 15.⁽⁶⁾ ABl. Nr. L 103 vom 22. 4. 1994, S. 20.

ANHANG

LEITLINIEN ZUR BEURTEILUNG VON ZUSATZSTOFFEN IN FUTTERMITTELN

ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

Diese Leitlinien sind eine Anleitung für die Erstellung von Dossiers über Stoffe und Zubereitungen, die als Zusatzstoff für Futtermittel zugelassen werden sollen. Diese Dossiers müssen eine Beurteilung der Zusatzstoffe nach dem derzeitigen Kenntnisstand erlauben und deren Vereinbarkeit mit den festgeschriebenen Zulassungsgrundsätzen sicherstellen. Diese Grundsätze sind in Artikel 7 Absatz 2 der Richtlinie 70/524/EWG dargelegt.

Alle in diesen Leitlinien aufgeführten Studien können verlangt werden, und — falls erforderlich — können weitere Informationen angefordert werden. Im allgemeinen müssen Angaben zur Festlegung der Identität, der Anwendungsbedingungen, der physikalisch-chemischen Eigenschaften, der Nachweisverfahren und der Wirksamkeit des Zusatzstoffs, seines Stoffwechsels sowie seiner biologischen und toxikologischen Wirkungen bei den Zieltierarten vorgelegt werden. Ist der Zusatzstoff speziell für eine bestimmte Kategorie von Tieren gedacht, die zu einer besonderen Spezies gehören, so sind die Untersuchungen an dieser Zieltierart durchzuführen. Die Untersuchungen zur Bewertung der Gefahren für die menschliche Gesundheit und die Umwelt richten sich hauptsächlich nach der Art des Zusatzstoffs und seinen Anwendungsbedingungen. Dabei gelten keine starren Regeln.

Zusatzstoffe, die ausschließlich für Heimtierfutter bestimmt sind, müssen nicht immer den gleichen vollständigen Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Mutagenität und Kanzerogenität unterzogen werden wie Futtermittel-Zusatzstoffe für Nutztiere, aus denen Erzeugnisse für die menschliche Ernährung gewonnen werden. Zur Feststellung der chronischen Toxizität reichen einjährige Untersuchungen an zwei Tierarten oder an einer Zieltierart und der Ratte im allgemeinen aus. Die Mutagenitäts- und Kanzerogenitätsstudien können im allgemeinen entfallen, wenn es keine Hinweise auf Veränderungen aufgrund der chemischen Zusammensetzung, von praktischen Erfahrungen oder sonstiger Tatsachen gibt. Auf die Analyse der Rückstände kann bei Heimtieren verzichtet werden.

Kenntnisse über den Stoffwechsel und die Bioverfügbarkeit des Zusatzstoffes bei Nutztieren sind unerlässlich. Aus diesen Informationen muß vor allem der Umfang der an Versuchstieren durchzuführenden toxikologischen Studien ersichtlich sein, die zur Beurteilung eventueller Risiken für den Verbraucher erforderlich sind. Diese Beurteilung kann sich nicht nur auf Daten über die direkten Auswirkungen des Zusatzstoffs auf Versuchstiere stützen, da diese keine spezifischen Informationen über die tatsächlichen Auswirkungen der Rückstände aus dem Stoffwechsel der Tierarten liefern, für die der Zusatzstoff bestimmt ist.

Den Zulassungsanträgen für einen Zusatzstoff oder eine neue Verwendung eines Zusatzstoffs muß ein Dossier beigefügt sein, das detaillierte Berichte nach der in den Leitlinien vorgeschlagenen Reihenfolge und Numerierung enthält. Werden vorgesehene Angaben weggelassen, so ist dies zu begründen. Die als Literaturquellen angeführten Veröffentlichungen sind beizufügen. Die Versuchsberichte enthalten das genaue Versuchsprotokoll sowie die Referenznummer und die Angabe von Beginn und Ende des Versuchs, eine ausführliche Beschreibung der Tests, die Ergebnisse und deren Analyse sowie Name, Anschrift und Unterschrift des Versuchsleiters. Jede Partie der in den Tierversuchen verwendeten Futtermittel ist mit geeigneten anerkannten Methoden auf die Konzentration der entsprechenden Wirkstoffe zu untersuchen; ein Bericht der Untersuchungsergebnisse ist beizufügen. Im Bericht sind ferner die jeweiligen in jedem Tierversuch gemessenen Konzentrationen sowie Daten, Name, Anschrift und Unterschrift des für die Kontrollen Verantwortlichen aufzuführen. Allen Berichten ist eine Bestätigung des/der Labors beizufügen, in dem die Versuche durchgeführt wurden, wobei gemäß den Bestimmungen 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⁽¹⁾ anzugeben ist, daß die Versuche nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführt worden sind.

Die Bestimmung der physikalisch-chemischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften sollen in Übereinstimmung mit den in der Richtlinie 67/548/EWG des Rates⁽²⁾, zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/105/EG der Kommission⁽³⁾, festgelegten Verfahren zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe oder mit international in der Wissenschaft anerkannten Verfahren durchgeführt werden. Die Anwendung sonstiger Verfahren müßte begründet werden.

⁽¹⁾ ABl. Nr. L 15 vom 17. 1. 1987, S. 29.

⁽²⁾ ABl. Nr. L 196 vom 16. 8. 1967, S. 1.

⁽³⁾ ABl. Nr. L 294 vom 30. 11. 1993, S. 21.

Jedes Dossier enthält eine ausreichende Zusammenfassung. Die Dossiers über Antibiotika, Kokzidiostatika und andere Arzneimittel, Wachstumsförderer, Mikroorganismen und/oder Enzymzubereitungen enthalten gemäß Artikel 8 Absatz 1 der Richtlinie 70/524/EWG eine nach dem Muster in Kapitel V erstellte Monographie, anhand deren der betreffende Zusatzstoff identifiziert und beschrieben werden können muß.

In diesen Leitlinien bezieht sich der Begriff „Zusatzstoff“ auf Wirkstoffe oder Zubereitungen mit Wirkstoffen in dem Zustand, wie sie in Vormischungen und Futtermitteln enthalten sind. Bei dem Wirkstoff kann es sich um einen chemisch definierten Stoff, einen Mikroorganismus oder um eine Enzymzubereitung handeln. In diesen Leitlinien bezieht sich der Begriff „chemisch definierte Stoffe“ auf Stoffe, deren chemische Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur festgelegt wurde.

Die Kommission ist innerhalb einer angemessenen Frist über jede Änderung des Herstellungsverfahrens oder der Zusammensetzung eines Zusatzstoffes, seines Anwendungsbereichs oder seiner Anwendungsbedingungen durch denjenigen Mitgliedstaat zu unterrichten, der ihr das Dossier zugeleitet hat. Dies könnte die Vorlage von Unterlagen erfordern, die für eine erneute Beurteilung geeignet sind. Diese Anforderungen werden insbesondere für Erzeugnisse aus Mikroorganismen vorgeschrieben, deren genetische Eigenschaften verändert wurden oder die als natürliche Mutanten auftreten.

INHALTSVERZEICHNIS

- KAPITEL I: Zusammenfassung der Daten der Unterlagen
- KAPITEL II: Identität, Merkmale und Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffs — Überwachungsmethoden
- KAPITEL III: Untersuchungen über die Wirksamkeit des Zusatzstoffs
1. Untersuchungen zur Verbesserung der Eigenschaften von Futtermitteln
 2. Untersuchungen über die Auswirkungen des Zusatzstoffs auf die tierische Erzeugung
 3. Untersuchungen der Qualität der tierischen Erzeugnisse
- KAPITEL IV: Untersuchungen über die Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs
1. Untersuchungen an Zieltierarten
 - 1.1. Toxikologische Untersuchungen des Zusatzstoffs
 - 1.2. Mikrobiologische Untersuchungen des Zusatzstoffs
 - 1.3. Untersuchungen über Stoffwechsel und Rückstände
 2. Untersuchungen über die ausgeschiedenen Rückstände
 3. Untersuchungen an Versuchstieren
- KAPITEL V: Muster einer Monographie

KAPITEL I

ZUSAMMENFASSUNG DER DATEN DER UNTERLAGEN

KAPITEL II

IDENTITÄT, MERKMALE UND ANWENDUNGSBEDINGUNGEN DES ZUSATZSTOFFS
ÜBERWACHUNGSMETHODEN

1. Identität des Zusatzstoffs

- 1.1. Vorgeschlagene Handelsbezeichnung(en)
- 1.2. Art des Zusatzstoffs gemäß seiner hauptsächlichsten Wirkung
- 1.3. Qualitative und quantitative Zusammensetzung (Wirkstoff, sonstige Bestandteile, Verunreinigungen)
- 1.4. Physikalische Beschaffenheit, Teilchengröße
- 1.5. Herstellungsverfahren einschließlich etwaiger spezifischer Behandlungsverfahren

NB Handelt es sich bei dem Wirkstoff um eine Mischung aus eindeutig definierbaren aktiven Komponenten, so sind die Hauptkomponenten getrennt zu beschreiben und ihr Anteil in der Mischung anzugeben.

2. Spezifizierung des Wirkstoffs

- 2.1. Bei chemisch definierten Stoffen : generische Bezeichnung, chemische Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur, sonstige internationale generische Bezeichnungen und Abkürzungen. CAS-Nummer (Chemical Abstracts Service).

Bei Mikroorganismen : Bezeichnung und taxonomische Beschreibung gemäß den internationalen Nomenklaturen. Sonstige international anerkannte Systematik-Handbücher können ebenfalls verwendet werden (¹).

Bei Enzymzubereitungen : Bezeichnung gemäß den wichtigsten enzymatischen Aktivitäten laut Beschreibung der IUB/IUPAC. EINECS und CAS-Nummer.

- 2.2. Summen- und Strukturformel, Molekulargewicht. Bei Fermentationserzeugnissen qualitative und quantitative Zusammensetzung der wichtigsten Bestandteile.

Bei Mikroorganismen : Bezeichnung und Ort der Kultursammlung (möglichst einer EG-Sammlung), in der der Stamm gelagert ist, sowie Lagerungsnummer, genetische Veränderungen und alle zu seiner Identifizierung erforderlichen Eigenschaften. Außerdem Ursprung, geeignete morphologische und physiologische Kennzeichen, Entwicklungsstadien, die an der biologischen Wirkung (als Zusatzstoff) etwa beteiligten Faktoren und sonstige genetische Daten für die Identifizierung. Anzahl der koloniebildenden Einheiten (KBE) je Gramm.

Bei Enzymzubereitungen : biologischer Ursprung (bei Gewinnung aus Mikroorganismen : Bezeichnung und Ort der Kultursammlung, möglichst einer EG-Sammlung, in der der Stamm gelagert ist, sowie Lagerungsnummer, genetische Veränderung und alle zu seiner Identifizierung erforderlichen Eigenschaften, einschließlich genetischer Daten), Aktivität gegenüber den relevanten chemisch reinen Modellsubstraten und sonstige physikalisch-chemische Eigenschaften.

2.3. Reinheitsgrad

Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen.

Bei Mikroorganismen : genetische Stabilität und Reinheit der kultivierten Stämme.

Bei Enzymzubereitungen :

- Reinheit durch Überprüfung des Grads der Kontamination mit Mikroorganismen, Schwermetallen, durch geeignete Methode nachgewiesenes Fehlen von durch den Ausgangsorganismus gebildeten Toxinen (z.B. Mykotoxinen) ;
- nachgewiesenes Fehlen einer antimikrobiellen Wirkung bei der im Futtermittel vorkommenden Konzentration durch geeignete Methode ;
- Zusammensetzung der nichtenzymatischen Bestandteile (insbesondere Gehalt an organischen Feststoffen (T.O.S.) ^(?)).

2.4. Maßgebliche Eigenschaften

Bei chemisch definierten Stoffen : elektrostatische Eigenschaften, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Zersetzungstemperatur, Dichte, Dampfdruck, Löslichkeit in Wasser und organischen Lösemitteln, Massen- und Absorptionsspektren und sonstige relevante physikalische Eigenschaften.

(¹) Beispielsweise Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, „The Yeasts, a taxonomic study“ von Lodder und Kreger van Rij, „Ainsworth and Bisby's Dictionary of Fungi“ von Hawksworth, Sutton und Ainsworth oder „The Genus Aspergillus“ von Raper und Fennel.

(²) T.O.S. (%) = 100 - (% Asche + % Wasser + % Verdüner und/oder Zusatzstoffe und Ausgangserzeugnisse).

Bei Mikroorganismen : für die Identifizierung erforderliche Eigenschaften und vorgeschlagene Anwendung (z. B. vegetative oder sporenbildende Form, KBE je Gramm).

Bei Enzymzubereitungen : pH-Optimum(a), optimale Temperatur(en) und sonstige sachdienliche Eigenschaften.

2.5. *Herstellungs- und Reinigungsverfahren sowie verwendete Medien*

Abweichungen in der Zusammensetzung der Partien im Verlauf der Herstellung.

3. **Physikalisch-chemische, technologische und biologische Eigenschaften des Zusatzstoffs**

3.1. Stabilität (bei Mikroorganismen : Verlust der biologischen Wirksamkeit, z. B. Lebensfähigkeit) gegenüber der Einwirkung von Umweltfaktoren wie Licht, Temperatur, pH-Wert, Feuchtigkeit und Sauerstoff. Haltbarkeitsdauer.

3.2. Stabilität (bei Mikroorganismen : Verlust der biologischen Wirksamkeit, z. B. Lebensfähigkeit) bei der Herstellung von Vormischungen und Futtermitteln, insbesondere gegenüber Hitze, Druck und Feuchtigkeit. Etwaige Zersetzungsprodukte.

3.3. Stabilität (bei Mikroorganismen : Verlust der biologischen Wirksamkeit, z. B. Lebensfähigkeit) bei der Lagerung von Vormischungen und Futtermitteln unter festgelegten Bedingungen. Haltbarkeitsdauer.

Bei Enzymzubereitungen : Angaben zu unerwarteten Reaktionsprodukten, die entweder durch enzymatische oder chemische Reaktion der Enzymzubereitung mit Futterbestandteilen oder durch einen Abbau der Enzymzubereitung während der Lagerung des Futtermittels gebildet werden.

3.4. Sonstige geeignete physikalisch-chemische, technologische oder biologische Eigenschaften wie Eignung zur homogenen Verteilung in Vormischungen und Futtermitteln, Staubbildungseigenschaften ; bei Mikroorganismen und/oder Enzymzubereitungen Abschätzung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Abbau oder Verlust der biologischen Wirksamkeit im Verdauungstrakt oder bei In-vitro-Simulationssystemen.

3.5. Physikalisch-chemische oder biologische Unverträglichkeiten oder Wechselwirkungen (z. B. mit Futtermitteln, anderen zugelassenen Zusatzstoffen oder Arzneimitteln).

4. **Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffs**

4.1. Vorgesehene Verwendung in der Tierernährung (z. B. Tierart oder -kategorie, Futtermittelkategorie, Anwendungszeitraum, Wartezeit).

4.2. Gegenanzeigen

4.3. Vorgesehene Konzentration in Vormischungen und Futtermitteln, ausgedrückt als :

— Wirkstoffgehalt in Gewichtsprozent bei Vormischungen und in mg/kg bei Futtermitteln im Fall von chemisch definierten Stoffen ;

— in geeigneten Einheiten der biologischen Wirksamkeit, wie KBE/g Erzeugnis, bei Mikroorganismen oder den entsprechenden Einheiten bei Enzymzubereitungen.

4.4. Sonstige bekannte Verwendung des Wirkstoffs oder der Zubereitung (z. B. in Lebensmitteln, in der Human- oder Veterinärmedizin, in Landwirtschaft und Industrie). Für jeden Verwendungszweck sind die Handelsbezeichnung(en), Indikationen und Gegenanzeigen anzugeben.

4.5. Falls erforderlich, Vorbeuge- und Schutzmaßnahmen bei der Herstellung und Handhabung.

5. **Überwachungsmethoden**

5.1. Beschreibung der Methoden zur Bestimmung der Kriterien gemäß den Nummern 1.3, 2.3, 2.4, 2.5, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 und 4.3.

5.2. Beschreibung der qualitativen und quantitativen Analysemethoden, die zur routinemäßigen Überwachung des Zusatzstoffs in Vormischungen und Futtermitteln angewandt werden.

5.3. Beschreibung der qualitativen und quantitativen Analyseverfahren zur Bestimmung der Rückstände von Zusatzstoffen in tierischen Erzeugnissen.

NB Die Beschreibung dieser Methoden und der Ergebnisse umfaßt Angaben über die Wiederfindungsrate, Spezifität, Empfindlichkeit, eventuelle Interferenzen, Nachweisgrenzen, Wiederholbarkeit sowie das angewandte Probenahmeverfahren. Ein Referenzstandard der Zubereitung und des Wirkstoffs muß zur Verfügung stehen.

Bei Mikroorganismen sind die Nachweis-, Zähl- und Bestimmungsverfahren sowie die entsprechenden Marker anzugeben.

KAPITEL III

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DES ZUSATZSTOFFS

1. Untersuchungen zur Verbesserung der Eigenschaften von Futtermitteln

Diese Untersuchungen betreffen technologische Zusatzstoffe wie Antioxidantien, Konservierungsstoffe, Bindemittel, Emulgatoren, Stabilisatoren und Geliermittel usw., die zur Verbesserung oder Stabilisierung der Eigenschaften von Vormischungen und Futtermitteln gedacht sind. Einige Mikroorganismen und/oder Enzymzubereitungen können ebenfalls als technologische Zusatzstoffe betrachtet werden, wenn sie die entsprechenden Futtermitteleigenschaften verbessern.

Die Wirksamkeit des Zusatzstoffs unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen ist anhand geeigneter Kriterien durch einen Vergleich mit Kontrollfuttermitteln ohne Zusatzstoff und gegebenenfalls mit Futtermitteln, die technologische Zusatzstoffe bekannter Wirksamkeit enthalten, nachzuweisen.

Für jeden Versuch sind Art der Wirkstoffe, Zubereitungen, untersuchte Vormischungen und Futtermittel, Bezugsnummer der Partien, Konzentration des Wirkstoffs in Vormischungen und Futtermitteln, Versuchsbedingungen (z.B. Temperatur und Feuchtigkeit) sowie Daten und Dauer der Tests sowie während der Tests beobachtete nachteilige und negative Auswirkungen genau anzugeben.

2. Untersuchungen über die Auswirkungen des Zusatzstoffs auf die tierische Erzeugung

Diese Untersuchungen betreffen zootechnische Zusatzstoffe, die sich auf die tierische Erzeugung auswirken. Die nachstehend aufgeführten Untersuchungen, einschließlich Dosis/Wirkungs-Untersuchung, sind an jeder Zieltierart im Vergleich mit negativen Kontrollgruppen und gegebenenfalls mit Gruppen durchzuführen, die Futtermittel mit Zusatzstoffen bekannter Wirksamkeit erhalten haben.

Ist der Wirkstoff eine Mischung aus aktiven Komponenten, so ist die Verwendung jeder Komponente zu begründen.

2.1. Für Kokzidiostatika und andere Arzneimittel sollte in erster Linie Wert auf den Nachweis der spezifischen Wirkung, insbesondere der prophylaktischen Eigenschaften, gelegt werden (z.B. Morbidität, Oozytenzahl, Bewertung der Schädigungen). Informationen über die Auswirkung auf die Futterverwertung, das Wachstum der Tiere, Menge und Qualität der marktfähigen tierischen Erzeugnisse können beigelegt werden.

2.2. Für andere zootechnische Zusatzstoffe (einschließlich Mikroorganismen und/oder Enzymzubereitungen) sind Informationen anzugeben über die Auswirkungen auf die Futterverwertung, das Wachstum der Tiere, die Eigenschaften und Ertragsmengen der tierischen Erzeugnisse, das Wohlbefinden der Tiere und sonstige Faktoren, die sich günstig auf die tierische Erzeugung auswirken.

2.3. Versuchsbedingungen

Der vorgenommene Test muß beschrieben und die Ergebnisse ausführlich dargestellt werden. Eine statistische Bewertung und die eingesetzten Verfahren sind zu nennen. Folgende Angaben sind vorzulegen :

2.3.1. Art, Rasse, Alter und Geschlecht der Tiere, Kennzeichnung.

2.3.2. Anzahl der Versuchs- und Kontrollgruppen, Anzahl der Tiere in jeder Gruppe. Für beide Geschlechter muß eine für statistische Zwecke ausreichende Menge von Versuchstieren zur Verfügung stehen.

2.3.3. Konzentration des Wirkstoffs (und gegebenenfalls der verwendeten Vergleichssubstanzen) im Futtermittel durch Nachweis mittels einer geeigneten anerkannten Methode. Bezugsnummer der Partien. Qualitative und quantitative Zusammensetzung des Futters.

2.3.4. Ort der Versuche. Tiergesundheit, physiologischer und Gesundheitszustand der Tiere, Fütterungs- und Aufzuchtbedingungen wie in der Gemeinschaft üblich. Futtermittelkontrolle und während des Versuchs getroffene Maßnahmen zur Vermeidung einer Kontamination der Kontrollgruppe (insbesondere bei Mikroorganismen, d. h. durch Kreuzkontamination des Futters durch den Mikroorganismus).

2.3.5. Datum und genaue Dauer der Versuche ; Datum und Art der durchgeführten Versuche.

2.3.6. Ungünstige Auswirkungen und sonstige Vorkommnisse im Verlauf des Versuchs sowie Zeitpunkt ihres Auftretens.

3. Untersuchungen der Qualität der tierischen Erzeugnisse

Untersuchungen der organoleptischen, ernährungsphysiologischen, hygienischen und technologischen Eigenschaften der Erzeugnisse von Tieren, die Futtermittel mit dem Zusatzstoff erhalten haben.

KAPITEL IV

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANWENDUNGSSICHERHEIT DES ZUSATZSTOFFS

Die in diesem Kapitel aufgeführten Untersuchungen dienen der Beurteilung der

- Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten ;
- Risiken durch Inhalation, sonstige Haut-, Schleimhaut- oder Augenkontakte für Personen, die mit dem Zusatzstoff als solchem bzw. als Teil einer Vormischung oder eines Futtermittels umgehen müssen ;
- Risiken für den Verbraucher, die sich aus dem Verzehr von Lebensmitteln ergeben könnten, die Rückstände des Zusatzstoffs oder seine Metaboliten enthalten ;
- Risiken durch Umweltverschmutzung und -persistenz des Zusatzstoffs und der daraus abgeleiteten und von Tieren ausgeschiedenen Produkte ;
- mögliche Risiken für nicht zu den Zieltierarten gehörende Arten.

Je nach Art des Zusatzstoffs und der vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen werden diese Untersuchungen ganz oder teilweise angefordert.

Grundsätzlich müssen Mikroorganismen und/oder Enzymzubereitungen — oder die Mikroorganismen, aus denen sie gewonnen wurden — unter den voraussichtlichen Verwendungsbedingungen für die Zieltierart und den Menschen nichtpathogen und nichttoxisch sein.

Bei Mikroorganismen und/oder Enzymzubereitungen sind angemessene Sicherheitstests durchzuführen, sofern nicht andere ausreichende Unterlagen über die Anwendungssicherheit vorgelegt werden. Bei Mikroorganismen sind zumindest Toleranztests an der Zieltierart durchzuführen.

Bei Enzymen, die aus essbaren Teilen von Tieren oder Pflanzen gewonnen werden, sind toxikologische Tests grundsätzlich nicht erforderlich. Werden diese Teile generell jedoch nicht als normaler Futterbestandteil angesehen, so können toxikologische Tests verlangt werden.

Ist der Wirkstoff chemisch definiert, sind die Kenntnis seines Stoffwechsels bei den verschiedenen Zieltierarten sowie seine Zusammensetzung und die Bioverfügbarkeit seiner Geweberückstände ausschlaggebend, um festzustellen, welche Untersuchungen an Versuchstieren zu einer Beurteilung des Risikos für den Verbraucher erforderlich sind. Darüber hinaus ist die Kenntnis der Zusammensetzung sowie der physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften der ausgeschiedenen Rückstände des Zusatzstoffs unerlässlich, um zu ermitteln, welche Untersuchungen an Versuchstieren für die Beurteilung des Risikos der Umweltverschmutzung oder -persistenz erforderlich sind.

1. Untersuchungen an Zieltierarten

1.1. *Toxikologische Untersuchungen des Zusatzstoffs*

Toleranztests.

Untersuchung der biologischen, toxikologischen, makroskopischen und histologischen Auswirkungen. Bestimmung der Sicherheitsspanne zwischen der vorgeschlagenen Höchstdosis und der Dosis, bei der ungünstige Auswirkungen auftreten. Diese Spanne kann sehr niedrig oder als Größenordnung angesetzt werden, wenn feststeht, daß die Dosis mit ungünstigen Folgen weit über der vorgeschlagenen Höchstdosis liegt.

1.2. *Mikrobiologische Untersuchungen des Zusatzstoffs*

1.2.1. Ist der Wirkstoff chemisch definiert und hat er bei der im Futter angetroffenen Konzentration eine antimikrobielle Wirkung, so ist das antibakterielle Spektrum durch Bestimmung der minimalen Hemmstoffkonzentration (MHK) bei verschiedenen pathogenen und nichtpathogenen gramnegativen und grampositiven Bakterienarten vorzulegen.

1.2.2. Untersuchungen zur Kreuzresistenz gegenüber therapeutischen Antibiotika durch MHK-Bestimmung an in vitro erzeugten Mutanten, die eine chromosomenbedingte Resistenz gegen den Zusatzstoff zeigen. Bei Mikroorganismen, die gegen Therapieantibiotika resistent sind, ist die genetische Grundlage dieser Resistenz aufzuzeigen.

1.2.3. Versuche über die Fähigkeit des Zusatzstoffs, Resistenzfaktoren zu selektieren. Diese Versuche sind unter Feldbedingungen an der Tierart durchzuführen, für die der Zusatzstoff vorwiegend bestimmt ist. Danach ist zu prüfen, ob die eventuell vorgefundenen Resistenzfaktoren Mehrfachresistenzen tragen und übertragbar sind.

- 1.2.4. Versuche zur Wirkung des Zusatzstoffs auf
- die Mikroflora des Verdauungstrakts ;
 - die Besiedlung des Verdauungstrakts, wenn es sich um einen Mikroorganismus oder um eine Mischung aus mehreren Stämmen von Mikroorganismen handelt ;
 - die Verbreitung oder Ausscheidung pathogener Mikroorganismen, wenn der Wirkstoff chemisch definiert ist und eine antimikrobielle Wirkung hat.
- 1.2.5. Zeigt der Wirkstoff antibakterielle Wirkung, so sind Feldversuche durchzuführen, um den Prozentsatz der gegen den Zusatzstoff resistenten Bakterien zu ermitteln. Diese Versuche sind in größeren Zeitabständen vor, während und (ein Monat) nach der Anwendung des Zusatzstoffs vorzusehen.
- 1.2.6. Handelt es sich bei dem Wirkstoff um einen Mikroorganismus, so ist festzustellen, ob er gegen Antibiotika resistent ist.
- 1.2.7. Wird der Wirkstoff (z. B. Enzymzubereitung) aus einem Mikroorganismus gewonnen, so ist der Gehalt des lebensfähigen Erzeugerorganismus zu bestimmen.
- 1.2.8. Wenn der Zusatzstoff einen solchen genetisch veränderten Mikroorganismus gemäß Artikel 2 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 90/220/EWG enthält, müssen die folgenden Informationen vorgelegt werden :
- eine Kopie der schriftlichen Zustimmung(en) der zuständigen Behörde über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen für Forschungs- und Entwicklungszwecke gemäß Artikel 6 Absatz 4 der Richtlinie 90/220/EWG und die Zusammenfassung der erhaltenen Anmeldung gemäß Artikel 9 der genannten Richtlinie nach dem Muster gemäß der Entscheidung 91/596/EWG des Rates ⁽¹⁾ ;
 - das vollständige technische Dossier mit den in Anhang II der Richtlinie 90/220/EWG verlangten Informationen, wobei dieses Dossier gegebenenfalls den unterschiedlichen Orten der Verwendung Rechnung trägt, einschließlich der Angaben über Daten und Ergebnisse der Forschung und der versuchsweisen Freisetzung im Hinblick auf die Ökosysteme, die von der Verwendung dieses Zusatzstoffs betroffen sein könnten ; weiterhin eine Beurteilung der Risiken für die menschliche und tierische Gesundheit sowie der Umweltgefährdung, welche durch den Einsatz der in dem Erzeugnis enthaltenen GVO entstehen können, einschließlich der Informationen über die Auswirkung der Freisetzung auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt, die sich aus den Forschungsergebnissen und den Daten über die Entwicklungsstadien ergeben ;
 - die Bedingungen für das Inverkehrbringen des Zusatzstoffs, einschließlich der besonderen Verwendungs- und Handhabungsbedingungen und eines Vorschlags über die Etikettierung und Verpackung, der mindestens den Anforderungen gemäß Anhang III der Richtlinie 90/220/EWG entsprechen muß.

Ist die für das Dossier verantwortliche Person aufgrund einer Freisetzung gemäß Teil B der Richtlinie 90/220/EWG oder infolge wesentlicher begründeter wissenschaftlicher Tatsachen der Ansicht, daß das Inverkehrbringen oder die Verwendung des Zusatzstoffs keine Gefahr für die menschliche und die tierische Gesundheit sowie für die Umwelt darstellt, so kann sie vorschlagen, daß eine oder mehrere Anforderungen des Anhangs III Teil B nicht erfüllt werden müssen.

Es sind Angaben über die Informationen oder Daten über Freisetzungen dieses GVO oder derselben Kombination von GVOs vorzulegen, die zuvor angemeldet wurden oder gerade angemeldet werden und/oder die von der für das Dossier verantwortlichen Person innerhalb oder außerhalb der Gemeinschaft durchgeführt wurden.

Auf andere Daten oder Ergebnisse aus Anmeldungen, die zuvor von anderen Personen eingereicht wurden, kann ebenfalls Bezug genommen werden, sofern letztere ihr Einverständnis schriftlich gegeben haben.

- 1.3. *Untersuchungen über Stoffwechsel und Rückstände* ⁽²⁾ ⁽³⁾ (sofern der Wirkstoff chemisch definiert ist)
- 1.3.1. Untersuchung des Stoffwechsels :
- Stoffwechselbilanz : Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption und Ausscheidung des Wirkstoffs ;
 - Feststellung der Stoffwechselwege und der wichtigsten Metaboliten ;
 - Verteilung und Ausscheidung (Galle, Harn, Fäkalien) der Metaboliten ;
 - gegebenenfalls Einfluß der Darm- oder Magenflora, des enterohepatischen Kreislaufs oder der Zäkotrophie auf den Stoffwechsel.
- 1.3.2. Analytische Untersuchung der Rückstände : qualitative und quantitative Zusammensetzung der Rückstände (Wirkstoff, Metaboliten) in den unterschiedlichen Lebensmitteln tierischen Ursprungs im Stoffwechselgleichgewicht und unter praktischen Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffs.

⁽¹⁾ ABl. Nr. L 322 vom 23. 11. 1991, S. 1.

⁽²⁾ Die unter den Nummern 1.3.1, 1.3.3 und 1.3.4 aufgeführten Untersuchungen sind vorzugsweise mit markierten Molekülen oder anderen geeigneten Verfahren durchzuführen, wobei die Wahl des Verfahrens zu begründen ist. Die Markierung muß für den Zweck geeignet sein.

⁽³⁾ Bei Fermentationserzeugnissen müssen sich diese Untersuchungen auch auf bei der Herstellung entstehende Begleitstoffe erstrecken.

- 1.3.3. Untersuchung der Rückstandskinetik (nach wiederholter Verabreichung des Zusatzstoffs unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen): Persistenz des Wirkstoffs und der Hauptmetaboliten in verschiedenen Organen und Geweben nach Absetzen des zusatzstoffhaltigen Futtermittels.
- 1.3.4. Untersuchung der Bioverfügbarkeit der Rückstände in Lebensmitteln tierischen Ursprungs (vgl. Nummer 3.7).
- 1.3.5. Überwachungsmethode qualitative und quantitative Bestimmungsverfahren für die Untersuchungen gemäß der Nummern 1.3.1 bis 1.3.4 mit Angabe der Wiederfindungsrate, Spezifität und Nachweisgrenze. Die Verfahren zur Rückstandsbestimmung müssen ausreichend empfindlich sein, um den Nachweis von Rückständen bis zu den toxikologisch unbedenklichen Mengen zu erlauben.
- 2. Untersuchung der ausgeschiedenen Rückstände (sofern der Wirkstoff chemisch definiert ist)**
- 2.1. Art und Konzentration der vom Zusatzstoff stammenden Rückstände (Wirkstoff, Metaboliten) in den Ausscheidungen.
- 2.2. Persistenz (Halbwertszeit) und Eliminationskinetik dieser Rückstände in Dung, Gülle und Streu.
- 2.3. Auswirkungen auf die Methanbildung.
- 2.4. Abbau, Persistenz (Halbwertszeit) und Eliminationskinetik in Böden (unterschiedlichen Bodentypen).
- 2.5. Auswirkungen auf die Bodenfauna und die mikrobiellen Transformationsprozesse (z. B. Zersetzung pflanzlicher und tierischer Rückstände).
- 2.6. Auswirkungen auf Pflanzen (z. B. Saatgut-Keimfähigkeit, Pflanzenwachstum und Aufnahme durch Pflanzen). Diese Untersuchungen sind in geschlossenen Räumen und unter Feldbedingungen an verschiedenen Pflanzenarten durchzuführen.
- 2.7. Löslichkeit und Stabilität der vom Zusatzstoff stammenden Substanzen (Wirkstoff, Metaboliten) in Wasser.
- 2.8. *Auswirkungen auf Wasserlebewesen*
- 2.8.1. Auswirkungen auf Pflanzen (z. B. Chlorella).
- 2.8.2. Toxizität bei Wirbellosen (z. B. Daphnia magna).
- 2.8.3. Toxizität bei Fischen (mindestens zwei in der Gemeinschaft freilebende Arten).

3. Untersuchungen an Versuchstieren

Diese Untersuchungen müssen mit dem Wirkstoff und seinen Hauptmetaboliten oder -produkten vorgenommen werden, falls diese in eßbaren tierischen Erzeugnissen vorkommen und biologisch verfügbar sind. Es sind nach Möglichkeit Versuchstiere auszuwählen, die den Zusatzstoff wahrscheinlich ähnlich verdauen und metabolisieren wie der Mensch oder die Zieltierart.

Es ist eine vollständige Beschreibung der durchgeführten Versuche vorzulegen, in der Art und Stamm der verwendeten Tiere, Größe und Anzahl von Test- und Kontrollgruppen, verabreichte Dosen, Zusammensetzung der Futterration, Ergebnisse der Futtermittelanalyse, Aufzuchtbedingungen, genaue Versuchsdauer, Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen und Mortalität angegeben werden müssen. Es sind ausführliche Daten über die makroskopischen, pathologischen und histopathologischen Befunde aller Versuchstiere vorzulegen, wobei genau anzugeben ist, wann etwaige pathologische Läsionen eingetreten sind. Die Ergebnisse sowie die statistische Bewertung sind Gegenstand ausführlicher Berichte.

- 3.1. *Akute Toxizität* (für Mikroorganismen nicht relevant)
- 3.1.1. Untersuchungen der akuten oralen Toxizität sind an zwei Tierarten (darunter vorzugsweise an der Ratte) vorzunehmen. Die Höchstdosis sollte nicht mehr als 2 000 mg/kg Körpergewicht betragen. Es sind genaue Aufzeichnungen der biologischen Wirkungen vorzulegen, die sich innerhalb von mindestens zwei Wochen nach der Verabreichung eingestellt haben. Diese Untersuchungen sind für Enzymzubereitungen nicht relevant.
- 3.1.2. Die akute Toxizität bei Inhalation, die Reizwirkung auf die Haut und gegebenenfalls auf die Schleimhäute sowie das allergene Potential müssen in Versuchen überprüft werden, die eine Beurteilung der mit der Handhabung des Zusatzstoffs verbundenen Risiken ermöglichen.
- 3.2. *Mutagenität*
- 3.2.1. Bei chemisch definiertem Wirkstoff.

Um Wirkstoffe, deren Metaboliten oder Produkte zu identifizieren, die mutagene Eigenschaften haben, muß eine ausgewählte Kombination von Mutagenitätstests mit verschiedenen genetischen Endpunkten durchgeführt werden. Die Tests werden mit und ohne Stoffwechselaktivierung durch Säugermikrosomen-Zubereitungen durchgeführt.

Nachstehende Testkombination wird empfohlen :

- a) Genmutationstest an einem prokaryotischen System ;
- b) Genmutationstest in vitro an einem eukaryotischen System oder geschlechtsgebundener Rezessiv-Letaltest an *Drosophila melanogaster* ;
- c) In-vitro- und In-vivo-Tests auf Chromosomenaberrationen.

Durch diesen Vorschlag soll nicht ausgeschlossen werden, daß andere Tests geeignet sind oder daß insbesondere In-vivo-Tests als Alternative in Frage kommen.

In jedem Fall ist die Testauswahl zu begründen. Die Tests sind nach den anerkannten validierten Verfahren durchzuführen. Je nach Testergebnis und unter Berücksichtigung des gesamten Toxizitätsprofils des Stoffs sowie seiner vorgesehenen Anwendung sind Zusatzuntersuchungen unter Umständen angezeigt.

3.2.2. Bei aus Mikroorganismen gewonnenen Enzymzubereitungen sind normalerweise folgende Tests durchzuführen :

- a) Genmutationstest an Bakterien ;
- b) Chromosomenaberrationstest (vorzugsweise in vitro).

Sofern möglich, sollte die toxikologische Untersuchung an einer Partie des gereinigten Fermentations-Endprodukts vor Zusatz von Trägern, Verdünnern usw. durchgeführt werden. Dabei sollten in der Regel die von anerkannten wissenschaftlichen Einrichtungen festgelegten Leitlinien⁽¹⁾ beachtet werden. Da bestimmte Enzymzubereitungen aufgrund ihrer proteinartigen Natur und/oder ihrer enzymatischen Aktivität auf die Zelle wirken, können Änderungen des üblichen Testprotokolls, insbesondere bei den In-vitro-Tests, jedoch erforderlich werden. Solche Abweichungen sind annehmbar, sofern sie angemessen begründet werden.

Das Testsystem ist so ausgelegt, daß unspezifische toxische Reaktionen und gentoxische Auswirkungen festgestellt werden können. Die aus den allgemeinen Angaben und dieser Testreihe gewonnenen Daten ermöglichen eine Beurteilung des Erzeugnisses in bezug auf spezifische bekannte Toxine und hinsichtlich unbekannter toxischer Verbindungen.

Aus dem toxikologischen Bericht muß eindeutig hervorgehen, daß die Tests mit dem Material durchgeführt worden sind, das die Grundlage des im technischen Dossier beschriebenen Handelsprodukts bildet.

3.3. *Pharmakokinetik*

Ist der Wirkstoff chemisch definiert, so werden Bilanzuntersuchungen und die Identifizierung von Metaboliten mit Hilfe von zweckentsprechend markierten Molekülen oder anderen geeigneten Verfahren vorgenommen, wobei Einzel- und Mehrfachdosen des Wirkstoffs über geeignete Zeiträume zu verabreichen sind. Die Stoffwechseluntersuchungen umfassen Untersuchungen über die Pharmakokinetik des Wirkstoffs und der Hauptmetaboliten. Bei der Auswahl der für die anschließende Untersuchung relevantesten Tierarten ist zu berücksichtigen, daß die Verstoffwechslung bei den einzelnen Tierarten unterschiedlich abläuft.

3.4. *Subchronische Toxizität*

Im allgemeinen sind diese Untersuchungen an zwei Tierarten (darunter vorzugsweise an der Ratte) durchzuführen. Die zweite Tierart kann in Einzelfällen eine Zieltierart sein. Die Testsubstanz kann oral verabreicht werden ; dabei ist ein Dosis/Wirkungs-Verhältnis herzustellen. Die Versuchsdauer muß bei Nagern mindestens 90 Tage betragen.

In bestimmten Fällen sind Untersuchungen über sechs Monate bis zu zwei Jahren an Nichtnagern empfehlenswert, um die unterschiedlichen Empfindlichkeiten verschiedener Tierarten gegenüber der Testsubstanz feststellen zu können.

Für Mikroorganismen sind diese Untersuchungen nicht erforderlich ; bei aus Mikroorganismen gewonnenen Enzymzubereitungen kann ein 90-Tage-Test zur oralen Toxizität an einer Nagerart ausreichen.

3.5. *Chronische Toxizität/Kanzerogenität*

Untersuchungen der Langzeittoxizität sind an einer Tierart (vorzugsweise der Ratte), Kanzerogenitätsuntersuchungen vorzugsweise an zwei Nagetierarten durchzuführen. Die Substanz wird oral in verschiedenen Dosierungen verabreicht. Eine kombinierte Untersuchung der Langzeittoxizität/Kanzerogenität mit pränataler Exposition kann ebenfalls durchgeführt werden. Die Versuchsdauer beträgt bei der Ratte mindestens 24 Monate und 18 Monate bei der Maus. Wenn der Versuch über diesen Mindestzeitraum hinaus fortgesetzt wird, ist er abzuschließen, sobald die Zahl der überlebenden Tiere in jeder außer der am höchsten dosierten Gruppe auf 20 % abgesunken ist.

(¹) Siehe etwa :

— Vorlage eines Antrags auf Sicherheitsbewertung von Lebensmittelzusatzstoffen im Hinblick auf ihre Genehmigung. 1989 (ISBN 92-826-0135-B)
— Bericht des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses über die Leitlinien zur Sicherheitsbewertung von Zusatzstoffen für Nahrungsmittel. 1980, Zehnte Folge (EUR 6892).

Vollständige klinisch-chemische, hämatologische und Urinuntersuchungen sind während der gesamten Versuchsdauer in angemessenen Zeitabständen vorzunehmen. Vollständige makroskopische und histologische Untersuchungen sind an allen während des Tests verwendeten sowie an den am Ende des Versuchs überlebenden Tieren durchzuführen.

Für Mikroorganismen und Enzymzubereitungen sind diese Untersuchungen nicht erforderlich.

3.6. *Reproduktionstoxizität* (sofern der Wirkstoff chemisch definiert ist)

Fortpflanzungsuntersuchungen werden vorzugsweise an der Ratte durchgeführt. Sie müssen sich über mindestens zwei Generationen in direkter Abstammungslinie erstrecken und können im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Embryotoxizität einschließlich Teratogenität durchgeführt werden. Alle relevanten Fruchtbarkeits-, Trächtigkeits- und Wurfparameter sowie die peri- und postnatalen Parameter sind sorgfältig zu beobachten und aufzuzeichnen. Spezifische Teratogenitäts-Untersuchungen sind an mindestens zwei geeigneten Tierarten vorzunehmen.

3.7. *Toxikologie der Metaboliten* (sofern der Wirkstoff chemisch definiert ist)

Als Grundlage zur Beurteilung der Risiken für den Menschen werden Unterlagen für die Berechnung der Rückstandskonzentration benötigt.

Die bei der Berechnung der Wartezeit zugrunde gelegten Daten müssen vorgelegt werden. Die unter Nummer 1.3.4 genannten Untersuchungen sind an Versuchstieren durchzuführen.

3.8. *Sonstige sachdienliche Untersuchungen*

Alle sonstigen Spezialuntersuchungen, die für die Beurteilung der Testsubstanz wahrscheinlich von Nutzen sind (z. B. Bioverfügbarkeit, Neurotoxizität oder Immunotoxizität), können vorgelegt werden.

KAPITEL V

MUSTER EINER MONOGRAPHIE

1. **Identität des Zusatzstoffs**

1.1. *Vorgeschlagene Handelsbezeichnung(en)*

1.2. *Art des Zusatzstoffs gemäß seiner hauptsächlichsten Wirkung*

1.3. *Qualitative und quantitative Zusammensetzung (Wirkstoff, sonstige Bestandteile, Verunreinigungen)*

1.4. *Physikalische Beschaffenheit, Teilchengröße*

1.5. *Gegebenenfalls spezifische Behandlungsverfahren*

NB: Handelt es sich bei dem Wirkstoff um eine Mischung aus eindeutig definierbaren aktiven Komponenten, so sind die Hauptkomponenten getrennt zu beschreiben und ihr Anteil in der Mischung anzugeben.

2. **Spezifizierung des Wirkstoffs**

2.1. Bei chemisch definierten Stoffen: generische Bezeichnung, chemische Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur, sonstige internationale generische Bezeichnungen und Abkürzungen. CAS-Nummer (Chemical Abstracts Service).

Bei Mikroorganismen: Bezeichnung und taxonomische Beschreibung gemäß den internationalen Nomenklaturen. Sonstige international anerkannte Systematik-Handbücher können ebenfalls verwendet werden⁽¹⁾.

Bei Enzymzubereitungen: Bezeichnung gemäß den wichtigsten enzymatischen Aktivitäten laut Beschreibung der IUB/IUPAC. EINECS- und CAS-Nummer.

2.2. Summen- und Strukturformel, Molekulargewicht. Bei Fermentationserzeugnissen qualitative und quantitative Zusammensetzung der wichtigsten Bestandteile.

Bei Mikroorganismen: Bezeichnung und Ort der Kultursammlung (möglichst einer EG-Sammlung), in der der Stamm gelagert ist, sowie Lagerungsnummer, genetische Veränderungen und alle zu seiner Identifizierung erforderlichen Eigenschaften.

Bei Enzymzubereitungen: biologischer Ursprung (bei Gewinnung aus Mikroorganismen: Bezeichnung und Ort der Kultursammlung, möglichst einer EG-Sammlung, in der der Stamm gelagert ist, sowie Lagerungsnummer, genetische Veränderung und alle zu seiner Identifizierung erforderlichen Eigenschaften), Aktivität gegenüber den relevanten chemisch reinen Modells substraten und sonstige physikalisch-chemische Eigenschaften.

2.3. *Reinheitsgrad*

Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen.

Bei Mikroorganismen: genetische Stabilität und Reinheit der kultivierten Stämme.

Bei Enzymzubereitungen:

— Reinheit durch Überprüfung des Grads der Kontamination mit Mikroorganismen, Schwermetallen, durch geeignete Methode nachgewiesenes Fehlen von durch den Ausgangsorganismus gebildeten Toxinen (z. B. Mykotoxinen);

⁽¹⁾ Beispielsweise Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, „The Yeasts, a taxonomic study“ von Lodder und Kreger van Rij, „Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi“ von Hawksworth, Sutton und Ainsworth oder „The Genus Aspergillus“ von Rager und Fennel.

- nachgewiesenes Fehlen einer antimikrobiellen Wirkung bei der im Futtermittel vorkommenden Konzentration durch geeignete Methode ;
- Zusammensetzung der nichtenzymatischen Bestandteile (insbesondere Gehalt an organischen Feststoffen (O.S.)).

2.4. *Eigenschaften*

Bei chemisch definierten Stoffen : elektrostatische Eigenschaften, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Zersetzungstemperatur, Dichte, Dampfdruck, Löslichkeit in Wasser und organischen Lösemitteln, Massen- und Absorptionsspektren und sonstige relevante physikalische Eigenschaften.

Bei Mikroorganismen : für die Identifizierung und die vorgeschlagene Anwendung relevante Eigenschaften (z. B. vegetative oder sporenbildende Form, KBE je Gramm).

Bei Enzymzubereitungen : pH-Optimum(a), Temperatur(en) und sonstige sachdienliche Eigenschaften.

3. **Physikalisch-chemische, technologische und biologische Eigenschaften des Zusatzstoffs**

- 3.1. Stabilität (bei Mikroorganismen : Verlust der biologischen Wirksamkeit, z. B. Lebensfähigkeit) gegenüber der Einwirkung von Umweltfaktoren wie Licht, Temperatur, pH-Wert, Feuchtigkeit und Sauerstoff. Haltbarkeitsdauer.
- 3.2. Stabilität (bei Mikroorganismen : Verlust der biologischen Wirksamkeit, z. B. Lebensfähigkeit) bei der Herstellung von Vormischungen und Futtermitteln, insbesondere gegenüber Hitze, Druck und Feuchtigkeit. Etwaige Zersetzungsprodukte.
- 3.3. Stabilität (bei Mikroorganismen : Verlust der biologischen Wirksamkeit, z. B. Lebensfähigkeit) bei der Lagerung von Vormischungen und Futtermitteln unter festgelegten Bedingungen. Haltbarkeitsdauer.
- 3.4. Sonstige geeignete physikalisch-chemische, technologische oder biologische Eigenschaften wie Eignung zur homogenen Verteilung in Vormischungen und Futtermitteln, Staubbildungseigenschaften ; bei Mikroorganismen und/oder Enzymzubereitungen Abschätzung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Abbau oder Verlust der biologischen Wirksamkeit im Verdauungstrakt oder bei In-vitro-Simulationssystemen.
- 3.5. Physikalisch-chemische oder biologische Unverträglichkeiten oder Wechselwirkungen (z. B. mit Futtermitteln, anderen zugelassenen Zusatzstoffen oder Arzneimitteln).

4. **Überwachungsmethoden**

- 4.1. Beschreibung der Methoden zur Bestimmung der Kriterien gemäß den Nummern 1.2, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 und 3.4.
- 4.2. Beschreibung der qualitativen und quantitativen Analyseverfahren zur Bestimmung der Rückstände von Zusatzstoffen in tierischen Erzeugnissen.
- 4.3. Falls die genannten Methoden veröffentlicht worden sind, reicht ein Quellennachweis unter Umständen aus, und entsprechende Nachdrucke sind vorzulegen.

5. **Biologische Eigenschaften des Zusatzstoffs**

- 5.1. Bei Kokzidiostatika und anderen Arzneimitteln Angabe der prophylaktischen Wirkungen (Morbidity, Anzahl der Oozyten, Bewertung der Schädigungen).
- 5.2. Für andere als in Nummer 5.1 aufgeführte zootechnische Zusatzstoffe (einschließlich gegebenenfalls Mikroorganismen und/oder Enzymzubereitungen) : Angaben über Auswirkungen auf die Futtermittelverwertung, das Wachstum der Tiere, die Eigenschaften und Ertragsmengen der tierischen Erzeugnisse, das Wohlbefinden der Tiere und sonstige Faktoren, die sich günstig auf die tierische Erzeugung auswirken.
- 5.3. Eventuelle Gegenanzeigen oder Warnhinweise, einschließlich biologischer Unverträglichkeiten, unter Angabe einer Begründung.

6. **Genaue quantitative und qualitative Angabe von Rückständen in tierischen Erzeugnissen bei bestimmungsgemäßer Anwendung**

7. **Sonstige relevante Eigenschaften zur Identifizierung des Zusatzstoffs**