

II

(Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

RAT

RICHTLINIE DES RATES

vom 16. Februar 1987

zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung

(87/153/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFTEN —gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen
Wirtschaftsgemeinschaft,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
86/525/EWG der Kommission⁽²⁾, insbesondere auf
Artikel 9,

auf Vorschlag der Kommission,

in Erwägung nachstehender Gründe :

Die Richtlinie 70/524/EWG sieht vor, daß die Prüfung
von Zusatzstoffen anhand von Unterlagen vorzunehmen
ist, die den Mitgliedstaaten und der Kommission offiziell
übermittelt werden.Aus diesen Unterlagen muß hervorgehen, daß die betref-
fenden Zusatzstoffe für den vorgeschlagenen Verwen-
dungszweck den in der Richtlinie festgelegten allge-
meinen Grundsätzen für ihre Aufnahme in die Anhänge
entsprechen.Es hat sich als notwendig erwiesen, daß diese Unterlagen
nach gemeinsamen Leitlinien erstellt werden, die die
wissenschaftlichen Unterlagen zur Identifizierung und
Charakterisierung der betroffenen Erzeugnisse sowie die
erforderlichen Untersuchungen zur Beurteilung insbeson-
dere ihrer Wirksamkeit und ihrer Unbedenklichkeit für
Mensch, Tier und Umwelt definieren.Diese Leitlinien sind in erster Linie als allgemeine Anlei-
tung aufzufassen. Der Umfang der zur Beurteilung der
Eigenschaften oder Wirkungen notwendigen Untersu-
chungen kann je nach Art des Zusatzstoffs oder seiner
Anwendungsbedingungen variieren.Es ist notwendig, daß die Grundsätze guter Laborpraxis
bei der Entwicklung der für die Tierernährung
bestimmten Zusatzstoffe angewendet werden, um sicher-
zustellen, daß die Versuchsergebnisse nicht in Zweifel
gezogen werden. Es ist ferner angezeigt, Verfahren, in
denen Versuchstiere zu Versuchen und anderen wissen-
schaftlichen Zwecken verwendet werden, soweit wie
möglich einzuschränken.Die Leitlinien wurden nach dem heutigen Stand der
wissenschaftlichen und technischen Erkenntnisse erstellt
und können bei Bedarf jeder Weiterentwicklung auf
diesem Gebiet angepaßt werden —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN :

*Artikel 1*Die Mitgliedstaaten schreiben vor, daß die Unterlagen, die
jeden Antrag zur Aufnahme eines Zusatzstoffes oder eines
neuen Verwendungszwecks für einen Zusatzstoff in die
Anhänge der Richtlinie 70/524/EWG begleiten müssen,
nach den Leitlinien des Anhangs zur vorliegenden Richt-
linie erstellt werden.*Artikel 2*

Diese Richtlinie gilt unbeschadet der Bestimmungen über

- a) gute Laborpraxis im Rahmen der gegenseitigen Aner-
kennung der Daten für die Beurteilung chemischer
Erzeugnisse und
- b) den Schutz von Tieren, die zu Versuchen oder anderen
wissenschaftlichen Zwecken verwendet werden.

*Artikel 3*Die Mitgliedstaaten erlassen die erforderlichen Rechts-
und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie späte-
stens zum 31. Dezember 1987 nachzukommen. Sie setzen
die Kommission unverzüglich hiervon in Kenntnis.⁽¹⁾ ABl. Nr. L 270 vom 14. 12. 1970, S. 1.⁽²⁾ ABl. Nr. L 310 vom 5. 11. 1986, S. 19.

Artikel 4

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am 16. Februar 1987.

Im Namen des Rates

Der Präsident

L. TINDEMANS

ANHANG

LEITLINIEN FÜR DIE BEURTEILUNG VON ZUSATZSTOFFEN IN DER TIERERNÄHRUNG

ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

Die vorliegenden Leitlinien sind eine Anleitung für die Erstellung von Dossiers über Stoffe und Zubereitungen, die für die Zulassung als Zusatzstoffe in Futtermitteln vorgesehen sind. Diese Dossiers müssen die Beurteilung der Zusatzstoffe nach dem derzeitigen Kenntnisstand erlauben und sicherstellen, daß sie den für ihre Zulassung zur Auflage gemachten, in den Bestimmungen von Artikel 7 Absatz 2 der Richtlinie des Rates 70/524/EWG vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung aufgeführten Grundprinzipien entsprechen⁽¹⁾.

Alle in diesen Leitlinien aufgeführten Untersuchungen können verlangt und — falls erforderlich — weitere Informationen angefordert werden. Im allgemeinen müssen Angaben zur Festlegung der Identität, der Anwendungsbedingungen, der physikalisch-chemischen Eigenschaften, der Kontrollmethoden und der Wirksamkeit des Zusatzstoffes sowie seines Stoffwechsels und seiner biologischen und toxikologischen Wirkungen bei den Zieltierarten geliefert werden. Die zur Beurteilung der Risiken für die Gesundheit des Menschen und für die Umwelt erforderlichen Studien sind hauptsächlich von der Art des Zusatzstoffes und der Umstände seiner Anwendung abhängig. Hierfür gilt keine strenge Regel.

Es wäre nicht immer gerechtfertigt, Zusatzstoffe, die ausschließlich für Futtermittel für Heimtiere bestimmt sind, ebenso vollständigen chronischen Toxizitäts-, Mutagenitäts- und Cancerogenitätsversuchen zu unterziehen wie Zusatzstoffe, die für Futtermittel für Nutztiere bestimmt sind, deren Erzeugnisse vom Menschen verzehrt werden. Zur Bestimmung der chronischen Toxizität sind Studien an zwei Zielspezies bzw. einer Zielspezies und der Ratte für die Dauer von einem Jahr im allgemeinen ausreichend. Auf die Durchführung von Mutagenitäts- und Cancerogenitätsstudien kann im allgemeinen verzichtet werden, wenn es keine Hinweise auf Veränderungen aufgrund der chemischen Zusammensetzung, von Erfahrungen bei der Anwendung oder sonstiger Tatsachen gibt. Auf die Bestimmung von Rückständen kann bei Heimtieren verzichtet werden.

Kenntnisse über den Stoffwechsel des Zusatzstoffes beim Nutztier, seiner Rückstände und deren Bioverfügbarkeit sind unerlässlich. Sie müssen insbesondere die Bestimmung des Ausmaßes der vorzunehmenden toxikologischen Untersuchungen an Versuchstieren im Hinblick auf die Beurteilung eventueller Risiken für den Verbraucher erlauben. Diese Beurteilung kann sich keinesfalls auf Angaben stützen, die auf direkte Auswirkungen des Zusatzstoffes auf das Versuchstier begrenzt sind, denn sie würden keine spezifischen Informationen über die tatsächlichen Auswirkungen von Rückständen aus dem Stoffwechsel bei solchen Tierarten, für die der Zusatzstoff bestimmt ist, liefern.

Jeder Antrag auf Zulassung eines Zusatzstoffes oder einer neuen Verwendung für einen Zusatzstoff muß durch ein Dossier mit detaillierten Berichten nach der in den Leitlinien vorgeschlagenen Reihenfolge und Numerierung belegt werden. Das Fehlen vorgesehener Angaben im Dossier ist zu begründen. Die als Referenz angeführten Veröffentlichungen sind beizufügen. Die Versuchsberichte enthalten das Protokoll und die Referenznummer des Experiments, die detaillierte Beschreibung des Versuchs, seiner Ergebnisse und deren sowie Name, Anschrift und Unterschrift des Versuchsleiters. Den Berichten ist eine Erklärung des Beauftragten zur Überwachung guter Laborpraxis über deren Einhaltung beizufügen.

Die Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften, der Toxizität und der Ökotoxizität erfolgt anhand der Verfahren, die mit der Richtlinie 84/449/EWG der Kommission vom 25. April 1984 zur sechsten Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt⁽²⁾ erlassen wurden oder international in der Wissenschaft anerkannt sind. Die Anwendung sonstiger Verfahren müßte begründet werden.

Jedes Dossier enthält eine ausreichende Zusammenfassung. Die Dossiers über Antibiotika, Kokzidiostatika und andere Arzneimittel sowie Wachstumsförderer sind gemäß Artikel 8 Absatz 1 der Richtlinie 70/524/EWG zwangsläufig mit einer nach dem in Kapitel V befindlichen Muster zu erstellenden Monographie zum Nachweis der Identität und zur Charakterisierung des betreffenden Zusatzstoffes zu versehen.

In diesen Leitlinien bezieht sich der Begriff „Zusatzstoff“ auf Wirkstoffe oder auf Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen, so wie sie in Vormischungen und Futtermittel eingebracht werden.

Jede Änderung beim Herstellungsverfahren, der Zusammensetzung eines Zusatzstoffes, in seinem Anwendungsbereich oder seinen Anwendungsbedingungen muß durch den Mitgliedstaat, der das Dossier der Kommission zugeleitet hat, in angemessener Zeit der Kommission mitgeteilt werden. Dies könnte die Vorlage von für eine Neubeurteilung geeigneten Unterlagen erfordern. Diese Anforderungen werden insbesondere für Erzeugnisse aus Mikroorganismen, deren genetisches Erbgut verändert wurde oder die als natürliche Mutanten auftreten, vorgeschrieben.

(1) ABl. Nr. L 270 vom 14. 12. 1970, S. 1, und ABl. Nr. L 319 vom 8. 12. 1984, S. 13.

(2) ABl. Nr. L 251 vom 19. 9. 1984, S. 1.

INHALTSVERZEICHNIS

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

KAPITEL I

ZUSAMMENFASSUNG DER DATEN DER UNTERLAGEN

KAPITEL II

IDENTITÄT, MERKMALE UND ANWENDUNGSBEDINGUNGEN DES ZUSATZSTOFFES
ÜBERWACHUNGSMETHODEN**1. Identität des Zusatzstoffes**

- 1.1. Für das Inverkehrbringen vorgesehene Handelsbezeichnung(en).
- 1.2. Typ des Zusatzstoffes gemäß der hauptsächlichlichen Wirkung (Antibiotikum, Kokzidiostatikum, Histomonostatikum, Konservierungsmittel usw.).
- 1.3. Physikalische Beschaffenheit, Teilchengröße.
- 1.4. Qualitative und quantitative Zusammensetzung (Wirkstoff, sonstige Bestandteile, Verunreinigungen).
- 1.5. Herstellungsverfahren. Etwaige spezifische Behandlung.

2. Spezifizierung des Wirkstoffes

- 2.1. Generische Bezeichnung, chemische Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur, sonstige generische Bezeichnungen und Abkürzungen. CAS-Nummer (Chemical Abstracts Service Number).
- 2.2. Summen- und Strukturformel, Molekulargewicht. Bei Fermentationserzeugnissen qualitative und quantitative Zusammensetzung der wichtigsten Bestandteile.
- 2.3. Reinheitsgrad. Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen.
- 2.4. Elektrostatische Eigenschaften, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Zersetzungstemperatur, Dichte, Dampfdruck, Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, Massen- und Absorptionsspektrum und sonstige relevante physikalische Eigenschaften.
- 2.5. Herstellungs- und Reinigungsverfahren. Abweichungen in der Zusammensetzung der Partien im Verlauf der Herstellung.

NB Wenn es sich bei dem Wirkstoff um eine Mischung von aktiven Komponenten handelt, ist jede chemisch definierbare wichtige Komponente getrennt zu beschreiben und ihr Anteil in der Mischung anzugeben.

3. Physikalisch-chemische und technologische Eigenschaften des Zusatzstoffes

- 3.1. Stabilität gegenüber atmosphärischen Einwirkungen (Licht, Temperatur, Feuchtigkeit, Sauerstoff usw.).
- 3.2. Stabilität bei der Herstellung von Vormischungen und Futtermitteln, insbesondere gegenüber Hitze, Druck und Feuchtigkeit. Etwaige Zersetzungsprodukte.
- 3.3. Stabilität bei der Lagerung von Vormischungen und Futtermitteln (Haltbarkeitsdauer).
- 3.4. Sonstige physikalisch-chemische und technologische Eigenschaften, insbesondere Eignung zur homogenen Verteilung in Vormischungen und Futtermitteln, Staubbildungseigenschaften.
- 3.5. Physikalisch-chemische Interaktionen (Unverträglichkeit mit Futtermitteln, anderen Zusatzstoffen oder Arzneimitteln usw.).

4. Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffes

- 4.1. Vorgesehene Verwendung in der Tierernährung (Tierart oder Tierkategorie, Futtermittelkategorie, Zeitraum der Anwendung, Absetzzeit usw.).
- 4.2. Kontraindikationen.
- 4.3. Vorgesehene Konzentrationen in Vormischungen und Futtermitteln (Wirkstoffgehalte, in Gewichtsprozent für Vormischungen, in mg/kg für Futtermittel).
- 4.4. Sonstige bekannte Verwendung des Wirkstoffes oder der Zubereitung (in Lebensmitteln, in der Human- oder Veterinärmedizin, in der Landwirtschaft usw.). Für jeden Verwendungszweck sind die Handelsbezeichnung(en), Indikationen und Kontraindikationen des Erzeugnisses anzugeben.
- 4.5. Falls erforderlich, Präventiv- und Schutzmaßnahmen bei der Herstellung und bei dem Umgang.

5. Überwachungsmethoden

- 5.1. Beschreibung der zur Bestimmung der unter den Nummern 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 und 4.3 genannten Kriterien angewandten Verfahren.
- 5.2. Beschreibung der zur routinemäßigen Überwachung des Zusatzstoffes in Vormischungen und Futtermitteln bestimmten qualitativen und quantitativen Analysemethoden.

5.3. Beschreibung der zum Nachweis der Rückstände der Zusatzstoffe in tierischen Produkten bestimmten qualitativen und quantitativen Analysemethoden.

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

KAPITEL III

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DES ZUSATZSTOFFES

1. Untersuchungen zur Verbesserung der Beschaffenheit von Futtermitteln

Diese Untersuchungen betreffen technologische Zusatzstoffe wie Antioxidantien, konservierende Stoffe, Emulgatoren, Geliermittel usw., die zur Qualitätsverbesserung von Vormischungen und Futtermitteln oder zur Verlängerung ihrer Haltbarkeitsdauer bestimmt sind.

Die vorgesehene Wirkung des Zusatzstoffes ist anhand geeigneter Kriterien zu beweisen, indem die entsprechend den vorgesehenen Anwendungsbedingungen angereicherten Futtermittel mit Kontrollfuttermitteln und gegebenenfalls mit Futtermitteln, die technologische Zusatzstoffe mit bekannter Wirkung enthalten, verglichen werden.

Für jede Untersuchung ist die Art der Wirkstoffe, Zubereitungen, Vormischungen und Futtermittel, die Referenznummer der Partien, die Konzentration des Wirkstoffes in Vormischungen und Futtermitteln, Versuchsbedingungen (Temperatur, Feuchtigkeit usw.), Datum und Dauer der Versuche sowie nachteilige Wirkungen und andere im Verlauf der Tests aufgetretene Vorkommnisse genau anzugeben.

2. Untersuchungen über die Wirkung des Zusatzstoffes auf die tierische Erzeugung

Diese Untersuchungen betreffen zotechnische Zusatzstoffe wie Antibiotika, Wachstumsförderer, Kokzidiostatika und andere Arzneimittel usw., die eine Wirkung auf die Tiererzeugung ausüben. Die nachstehend aufgeführten Untersuchungen sind an jeder Zieltierart im Vergleich mit Kontrolltiergruppen und gegebenenfalls Tiergruppen, die Futtermittel mit Zusatzstoffen mit bekannter Wirkung erhalten, durchzuführen.

2.1. Für Antibiotika und Wachstumsförderer Untersuchung der Wirkung auf die ernährungsphysiologische Wirksamkeit, auf das Wachstum des Tieres sowie auf die Ertragsmenge der tierischen Erzeugnisse. Bestimmung der Beziehung Dosis/Wirkung.

2.2. Für Kokzidiostatika und andere Arzneimittel sollte in erster Linie Wert auf den Nachweis der spezifischen Wirkung, insbesondere bei prophylaktischer Gabe gelegt werden (z. B. Morbidität, Zahl der Oocysten, Bewertung der Schädigungen usw.). Informationen über die Auswirkung auf die Futtermittelverwertung, das Wachstum der Tiere sowie die Menge und die Qualität der tierischen Erzeugnisse sollten beigefügt werden.

2.3. Versuchsbedingungen

Die vorgenommenen Versuche sind einzeln ausführlich zu beschreiben. Das Versuchsprotokoll muß eine statistische Auswertung der Ergebnisse erlauben. Es sind genaue Angaben zu machen über

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 Anzahl von Versuchstieren gewählt werden.

2.3.3. Konzentration des Wirkstoffes im Futtermittel, nachgewiesen durch eine Kontrollanalyse. Referenznummer der verwendeten Partie. Ernährungstechnische qualitative und quantitative Zusammensetzung der Tagesration.

2.3.4. Ort der Versuche, physiologischer und Gesundheitszustand der Tiere sowie die verschiedenen Fütterungs- und Aufzuchtbedingungen nach der in der Gemeinschaft üblichen Praxis.

2.3.5. Datum und genaue Dauer der Versuche, Datum der durchgeführten Untersuchungen.

2.3.6. Nachteilige Auswirkungen und sonstige Vorkommnisse im Verlauf der Versuche und Zeitpunkt ihres Auftretens.

3. Untersuchungen der Qualität der tierischen Erzeugnisse

Untersuchung der organoleptischen, ernährungsphysiologischen, hygienischen und technologischen Eigenschaften verzehrbare Erzeugnisse von Tieren, die mit dem Zusatzstoff angereichertes Futter erhielten.

KAPITEL IV

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SICHERHEIT DER VERWENDUNG DES ZUSATZSTOFFES

Die in diesem Kapitel aufgeführten Untersuchungen sind bestimmt zur Beurteilung der

- Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffes bei den Zieltierarten ;
- Risiken für den Verbraucher, die sich aus dem Verzehr von Lebensmitteln, die Rückstände des Zusatzstoffes enthalten, ergeben könnten ;
- Risiken durch Inhalation und Hautkontakt für Personen, die mit dem Zusatzstoff als solchem bzw. eingebracht in Vormischungen oder Futtermittel umgehen müssen ;
- Risiken der Umweltkontamination durch vom Tier ausgeschiedene Zusatzstoffreste.

Diese Untersuchungen werden insgesamt oder teilweise — je nach Art des Zusatzstoffes und der vorgeschlagenen Verwendungsbedingungen — gefordert. Die Kenntnis des Stoffwechsels des Wirkstoffes bei den verschiedenen Zieltierarten sowie seine Zusammensetzung und die Bioverfügbarkeit seiner Geweberückstände ist ausschlaggebend, um den Umfang der zur Beurteilung der Risiken für den Verbraucher notwendigen Untersuchungen an Versuchstieren festzulegen. Im übrigen ist die Kenntnis der Zusammensetzung und der physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften der ausgeschiedenen Zusatzstoff-Rückstände unerlässlich, um die Grenzen der für die Beurteilung der Risiken der Umweltkontamination erforderlichen Untersuchungen abzustecken.

1. Untersuchungen an Zieltierarten

1.1. *Toxikologische Untersuchungen des Zusatzstoffes*

Verträglichkeits-Untersuchungen. Untersuchungen der biologischen, toxikologischen, makroskopischen und histologischen Auswirkungen. Bestimmung des Sicherheitskoeffizienten (Spanne zwischen der vorgeschlagenen Höchstmenge und der Dosis, bei der nachteilige Effekte auftreten). Dieser Koeffizient kann sehr niedrig oder als Größenordnung angesetzt werden, wenn feststeht, daß die Dosis mit nachteiligen Folgen weit über der vorgeschlagenen Verwendungshöchstmenge liegt.

1.2. *Mikrobiologische Untersuchungen des Zusatzstoffes*

- 1.2.1. Aufklärung des mikrobiologischen Wirkungsspektrums des Zusatzstoffes durch Bestimmung der minimalen Hemmstoffkonzentration (MHK) an pathogenen und apathogenen gramnegativen und grampositiven Bakterienarten.
- 1.2.2. Untersuchungen zur Kreuzresistenz gegenüber Therapieantibiotika, durch MHK-Bestimmungen an in vitro erzeugten und gegen den Zusatzstoff chromosomal resistenten Mutanten.
- 1.2.3. Versuche zur Fähigkeit des Zusatzstoffes, Resistenzfaktoren zu selektieren. Diese Versuche sind unter Feldbedingungen an der Tierart, bei der der Zusatzstoff hauptsächlich zum Einsatz kommen soll, durchzuführen. Danach ist zu prüfen, ob eventuell gefundene R-Faktoren Mehrfachresistenzen tragen und übertragbar sind.
- 1.2.4. Versuche zur Wirkung des Zusatzstoffes auf die normale Darmflora und auf die Besiedelung des Verdauungstraktes und die Ausscheidung von pathogenen Mikroorganismen.
- 1.2.5. Untersuchungen zur Bestimmung des prozentualen Anteils der gegenüber dem Zusatzstoff resistenten Bakterien im Feld. Diese Untersuchungen sollen in größeren Zeitabständen vor und während des Einsatzes des Zusatzstoffes durchgeführt werden (Monitoring).

1.3. *Untersuchungen über Stoffwechsel und Rückstände des Wirkstoffes*⁽¹⁾ ⁽²⁾

- 1.3.1. Stoffwechselbilanz-Untersuchungen : Ausscheidungsrate des Wirkstoffes in Harn und Kot und gegebenenfalls über die Atemwege, Umfang der Rückstände im Organismus.
- 1.3.2. Stoffwechseluntersuchung : Absorption, Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung. Gegebenenfalls Angaben über Ausscheidung über die Galle, Bestehen eines enterohepatischen Kreislaufs, Einfluß der Zökotrophie.
- 1.3.3. Analytische Untersuchung der Rückstände : Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Rückstände (Wirkstoff, Metaboliten) in den verschiedenen Organen und Geweben des Tieres sowie in verzehrbaren tierischen Erzeugnissen nach Stoffwechselausgleich und unter praktischen Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffes.

(¹) Die unter den Nummern 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 und 1.3.5 aufgeführten Untersuchungen sind vorzugsweise mit markierten Molekülen durchzuführen. Die Markierung ist zweckentsprechend vorzunehmen.

(²) Bei Fermentationserzeugnissen sollten sich diese Untersuchungen auch auf Begleitstoffe des Wirkstoffes beim Herstellungsverfahren erstrecken.

- 1.3.4. Pharmako-kinetische Untersuchung der Rückstände (nach wiederholter Verabreichung des Zusatzstoffes unter den vorgeschlagenen Verwendungsbedingungen): Persistenz des Wirkstoffes und der Hauptmetaboliten in verschiedenen Organen und Geweben nach Absetzung des zusatzstoffhaltigen Futtermittels.
- 1.3.5. Untersuchung der biologischen Verfügbarkeit von Rückständen in Gewebe und in Erzeugnissen der Zieltierarten (siehe Nummer 3.8).
- 1.3.6. Überwachungsmethoden: Beschreibung der zur qualitativen und quantitativen Bestimmung verwendeten Methode in den unter den Nummern 1.3.1 bis 1.3.5 vorgeschriebenen Untersuchungen mit Angabe der Wiederfindungsrate, Spezifität und Nachweisgrenze. Die Methoden zum Nachweis von Rückständen müssen ausreichend empfindlich sein, um den Nachweis von Rückständen bis zu Mengen zu erlauben, die toxikologisch unbedenklich sind.

2. Untersuchung der ausgeschiedenen Rückstände

- 2.1. Art und Konzentration der vom Zusatzstoff stammenden Rückstände (Wirkstoff, Metaboliten) in den Exkrementen.
- 2.2. Persistenz (Halbwertszeit) und Abbaukinetik dieser Rückstände in Dung, Gülle und Streu.
- 2.3. Auswirkungen auf die Methanbildung.
- 2.4. Abbau, Persistenz (Halbwertszeit) und Eliminationskinetik im Boden (verschiedene Bodentypen).
- 2.5. Auswirkungen auf die Bodenfauna und die mikrobiellen Transformationsprozesse (Abbau pflanzlicher und tierischer Rückstände, Stickstofftransformation usw.).
- 2.6. Auswirkungen auf die Pflanzen (Saatgut-Keimfähigkeit, Wachstum der Pflanzen, Aufnahme durch die Pflanze usw.). Diese Untersuchungen sind in geschlossenen Räumen und im Freien an verschiedenen Pflanzenarten durchzuführen.
- 2.7. Löslichkeit und Stabilität im Wasser der vom Zusatzstoff stammenden Erzeugnisse (Wirkstoff, Metaboliten).
- 2.8. Auswirkungen auf die Wasserfauna und -flora:
 - 2.8.1. Auswirkung auf Pflanzen (z. B. Chlorella)
 - 2.8.2. Toxizität bei wirbellosen Tieren (z. B. *Daphnia magna*)
 - 2.8.3. Toxizität bei Fischen (an mindestens zwei Arten, unter den im Hoheitsgebiet der Gemeinschaft freilebenden Arten auszuwählen).

3. Untersuchungen an Versuchstieren

Diese Untersuchungen müssen mit dem Wirkstoff und seinen Hauptmetaboliten vorgenommen werden, falls diese in verzehrbaren tierischen Erzeugnissen vorkommen und biologisch verfügbar sind. Es sind nach Möglichkeit Versuchstiere auszuwählen, die erwarten lassen, daß sie den Zusatzstoff ähnlich wie der Mensch metabolisieren.

Eine vollständige Beschreibung der durchgeführten Versuche ist vorzulegen, in der Art und Stamm der verwendeten Tiere, Größe und Anzahl von Test- und Kontrollgruppen, verabreichte Mengen, Zusammensetzung der Futtermittel, Ergebnisse der Futtermittelanalysen, Aufzuchtbedingungen, genaue Versuchsdauer, Zeitpunkt der verschiedenen durchgeführten Untersuchungen sowie der Mortalität genau angegeben werden. Die bei den Versuchstieren beobachteten pathologischen makroskopischen und histopathologischen Phänomene mit Angabe des Zeitpunkts des Auftretens aller pathologischen Läsionen sind Gegenstand ausführlicher Berichte. Die Ergebnisse sind detailliert mit einer statistischen Auswertung vorzulegen.

3.1. Akute Toxizität

- 3.1.1. Akute orale Toxizitätsuntersuchungen sind an zwei Tierarten (darunter vorzugsweise an der Ratte) vorzunehmen. Die Maximaldosierung sollte 2 000 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten. Detaillierte Aufzeichnungen über die im Verlauf eines Zeitraums von mindestens zwei Wochen nach der Verabreichung beobachteten biologischen Effekte müssen zur Verfügung stehen.
- 3.1.2. Die akute Toxizität bei Inhalation, die Reizwirkung auf die Haut und — erforderlichenfalls — auf die Schleimhäute sowie das allergische Potential müssen in Versuchen überprüft werden, die die Beurteilung der etwaigen Gefahren bei Berührung mit dem Zusatzstoff ermöglichen.

3.2. Mutagenität

Um Wirkstoffe oder ihre Metaboliten mit mutagenen Eigenschaften zu identifizieren, muß eine auszuwählende Kombination von Mutagenitätstests, basierend auf verschiedenen genetischen Endpunkten, durchgeführt werden. Die Tests müssen für die Stoffwechselaktivierung mit und ohne Säuger-Mikrosomen-Präparation durchgeführt werden.

Nachstehende Testkombination wird empfohlen :

- a) Genmutationstest im prokaryontischen System,
- b) Genmutationstest im in vitro eukaryontischen System oder ein geschlechtsgebundener rezessiver Lethal-Test mit *Drosophila melanogaster*,
- c) in vitro- und in vivo-Test über Chromosomenschädigung.

Die vorgeschlagene Testkombination besagt jedoch nicht, daß man sich auf diese Tests beschränken sollte oder daß andere Tests, insbesondere in vivo-Tests, als Alternativen nicht akzeptabel wären.

In allen Fällen ist die Auswahl der Tests zu begründen. Die Versuche sind entsprechend der festgelegten und für gültig befundenen Verfahren durchzuführen. Es hängt von den erhaltenen Ergebnissen und dem gesamten Toxizitätsprofil des Stoffes sowie seiner vorgesehenen Verwendung ab, ob zusätzliche Untersuchungen erforderlich sind.

3.3. *Metabolische und pharmako-kinetische Aspekte*

Bilanzuntersuchungen sowie Identifizierung der Metaboliten werden mit Hilfe von zweckentsprechend markierten Molekülen nach Verabreichung von Einzel- und Mehrfachdosen des Wirkstoffes über einen geeigneten Zeitraum vorgenommen. Die Stoffwechseluntersuchungen umfassen Untersuchungen über die Pharmakokinetik des Wirkstoffes und der Hauptmetaboliten. Bei der Auswahl der für anschließende toxikologische Untersuchungen relevantesten Tierart sind die Unterschiede in der Metabolisierung des Wirkstoffes bei den verschiedenen Tierarten zu berücksichtigen.

3.4. *Subchronische Toxizität*

Im allgemeinen sind diese Untersuchungen an zwei Tierarten (darunter vorzugsweise an der Ratte) durchzuführen. Die zweite Tierart könnte in einzelnen Fällen eine Zieltierart sein. Die Testsubstanz ist oral zu verabreichen, dabei sollte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung hergestellt werden. Die Versuchsdauer hat bei Nagetieren mindestens neunzig Tage zu betragen.

In bestimmten Fällen sind Untersuchungen über sechs Monate bis zu zwei Jahren am Hund oder anderen Nichtnagern angezeigt, um die unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Tierarten gegenüber dem zu testenden Stoff bewerten zu können.

3.5. *Chronische Toxizität/Karzinogenität*

Langezeittoxizitätsuntersuchungen sind an einer Nagetierart (vorzugsweise der Ratte), Karzinogenitätsuntersuchungen vorzugsweise an zwei Nagetierarten durchzuführen. Die Testsubstanz ist oral in verschiedener Dosierung zu verabreichen. Eine kombinierte Langzeittoxizitäts- /Karzinogenitätsuntersuchung mit pränataler Exposition kann ebenfalls durchgeführt werden. Die Versuchsdauer hat mindestens zwei Jahre bei der Ratte und achtzig Wochen bei der Maus zu betragen. Wenn die Versuchsreihe den vorgesehenen Mindestzeitraum überschreitet, gilt sie als abgeschlossen, sobald die Anzahl der überlebenden Tiere in jeder Gruppe, mit Ausnahme der Gruppe, der die höchste Dosis verabreicht wurde, auf 20 v. H. abgesunken ist. Vollständige klinisch-chemische, hämatologische und Harnuntersuchungen sind in geeigneten Zeitabständen während der gesamten Versuchsdauer vorzunehmen. Vollständige makroskopische und histologische Untersuchungen sind an allen während des Tests verendeten sowie an den am Ende des Versuchs überlebenden Tieren vorzunehmen.

3.6. *Auswirkungen auf die Reproduktion*

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

3.7. *Bioverfügbarkeit*

Um das Schicksal der in Gewebe und Erzeugnissen der Zieltierarten vorkommenden Rückstände des markierten Wirkstoffes zu erfahren, ist eine Untersuchung über die Bioverfügbarkeit mit mindestens einer Bilanzuntersuchung der Rückstände nach Aufnahme durch Versuchstiere erforderlich.

3.8. *Toxikologie der Metaboliten*

Unterlagen für die Berechnung der Konzentration von Rückständen werden als Grundlage für eine Risikoabschätzung für den Menschen gefordert.

Die Grundlagen für die Berechnung der vorgeschlagenen Wartezeiten müssen vorgelegt werden.

3.9. *Sonstige relevante Untersuchungen*

Jede sonstige Untersuchung, von der anzunehmen ist, daß sie zusätzliche zur Beurteilung des betreffenden Wirkstoffes nützliche Angaben bringt, kann vorgelegt werden, z. B. Studien über Relais-Toxizität.

KAPITEL V

MUSTER EINER MONOGRAPHIE

1. **Identität des Zusatzstoffes**
 - 1.1. Typ des Zusatzstoffes gemäß der hauptsächlichen Wirkung (Antibiotikum, Kokzidiostatikum, Hormonostatikum, Wachstumsförderer usw.).
 - 1.2. Physikalische Beschaffenheit, Teilchengröße.
 - 1.3. Qualitative und quantitative Zusammensetzung (Wirkstoff, sonstige Bestandteile, Verunreinigungen).
 - 1.4. Etwaige spezifische Behandlung.
 2. **Spezifizierung des Wirkstoffes**
 - 2.1. Generische Bezeichnung, chemische Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur, sonstige generische Bezeichnungen und Abkürzungen. CAS-Nummer (Chemical Abstracts Service Number).
 - 2.2. Summen- und Strukturformel, Molekulargewicht. Bei Fermentationserzeugnissen qualitative und quantitative Zusammensetzung der wichtigsten Elemente.
 - 2.3. Reinheitsgrad. Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen.
 - 2.4. Relevante physikalische Eigenschaften, insbesondere elektrostatische Eigenschaften, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Zersetzungstemperatur, Dichte, Dampfdruck, Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, Absorptionsspektrum usw.

NB: Wenn es sich bei dem Wirkstoff um eine Mischung von aktiven Komponenten handelt, ist jede chemisch definierbare wichtige Komponente getrennt zu beschreiben und ihr Anteil in der Mischung anzugeben.
 3. **Physikalisch-chemische und technologische Eigenschaften des Zusatzstoffes**
 - 3.1. Stabilität gegenüber atmosphärischen Einwirkungen (Licht, Temperatur, Feuchtigkeit, Sauerstoff usw.).
 - 3.2. Stabilität bei der Herstellung von Vormischungen und Futtermitteln, insbesondere gegenüber Hitze, Druck und Feuchtigkeit. Etwaige Zersetzungsprodukte.
 - 3.3. Stabilität bei der Lagerung von Vormischungen und Futtermitteln (Haltbarkeitsdauer).
 - 3.4. Sonstige relevante physikalisch-chemische und technologische Eigenschaften, insbesondere Eignung zur homogenen Verteilung in Vormischungen und Futtermitteln, Staubbildungseigenschaften.
 - 3.5. Physikalisch-chemische Interaktionen (Unverträglichkeit mit Futtermitteln, anderen Zusatzstoffen oder Arzneimitteln usw.).
 4. **Überwachungsmethoden**
 - 4.1. Beschreibung der zur Bestimmung der unter den Nummern 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 und 3.4 dieses Kapitels genannten Kriterien angewandten Verfahren.
 - 4.2. Beschreibung der zum Nachweis der Rückstände der Zusatzstoffe in tierischen Produkten bestimmten qualitativen und quantitativen Analysemethoden.
 - 4.3. Im Falle der Veröffentlichung der Verfahren bzw. Methoden reicht ein Quellennachweis aus.
 5. **Biologische Eigenschaften des Zusatzstoffes**
 - 5.1. Bei Kokzidiostatika und anderen Arzneimitteln Angabe der prophylaktischen Wirkungen (Morbidität, Zahl der Oocysten usw.).
 - 5.2. Bei Antibiotika und Wachstumsförderern Angabe der Wirkungen auf die Verwertung des Futters, das Wachstum der Tiere und die Qualität der tierischen Erzeugnisse.
 - 5.3. Eventuelle Kontraindikationen oder Warnungen einschließlich biologischer Unverträglichkeiten mit Angabe ihrer Berechtigung.
 6. **Qualitative und quantitative Angabe von Rückständen in tierischen Erzeugnissen bei bestimmungsgemäßer Anwendung**
 7. **Sonstige relevante Eigenschaften für die Identifizierung des Zusatzstoffes**
-