Dieser Text dient lediglich zu Informationszwecken und hat keine Rechtswirkung. Die EU-Organe übernehmen keine Haftung für seinen Inhalt. Verbindliche Fassungen der betreffenden Rechtsakte einschließlich ihrer Präambeln sind nur die im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten und auf EUR-Lex verfügbaren Texte. Diese amtlichen Texte sind über die Links in diesem Dokument unmittelbar zugänglich

►B VERORDNUNG (EG) Nr. 429/2008 DER KOMMISSION

vom 25. April 2008

mit Durchführungsbestimmungen zur Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Erstellung und Vorlage von Anträgen sowie der Bewertung und Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen

(Text von Bedeutung für den EWR)

(ABl. L 133 vom 22.5.2008, S. 1)

Geändert durch:

		Amtsblatt		
		Nr.	Seite	Datum
►**M1**	Durchführungsverordnung (EU) 2020/1773 der Kommission vom 26. November 2020	L 398	19	27.11.2020

▼B

VERORDNUNG (EG) Nr. 429/2008 DER KOMMISSION

vom 25. April 2008

mit Durchführungsbestimmungen zur Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Erstellung und Vorlage von Anträgen sowie der Bewertung und Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen

(Text von Bedeutung für den EWR)

Artikel 1

Begriffsbestimmungen

Für die Zwecke dieser Verordnung gelten die folgenden Begriffsbestimmungen:

1. „Heimtiere und sonstige nicht der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere“: Tiere von Arten, die üblicherweise von Menschen gefüttert, aufgezogen oder gehalten, aber nicht verzehrt werden, ausgenommen Pferde;

2. „Nebentierarten“: andere der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere als Rinder (Milch- und Schlachtvieh, einschließlich Kälber), Schafe (Schlachtvieh), Schweine, Hühner (einschließlich Legehennen), Truthühner und Fische, die zu den *Salmonidae* gehören.

Artikel 2

Beantragung

(1) Ein Antrag auf Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs im Sinne des Artikels 7 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 wird unter Verwendung des Formulars in Anhang I gestellt.

Ihm liegt ein Dossier im Sinne des Artikels 3 (nachstehend „Dossier“) bei, das die in Artikel 7 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 aufgeführten Angaben und Unterlagen enthält.

▼M1

(2) Vor der Annahme von Standarddatenformaten nach Artikel 39f der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates [1] werden der Antrag und das Dossier über das von der Kommission bereitgestellte elektronische Übermittlungssystem in einem elektronischen Format übermittelt, das das Herunterladen, Drucken und Durchsuchen von Dokumenten ermöglicht. Nach Annahme der Standarddatenformate nach Artikel 39f der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 werden der Antrag und das Dossier über das elektronische Übermittlungssystem übermittelt, das von der Kommission gemäß diesen Standarddatenformaten bereitgestellt wird.

[1] Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit (ABl. L 31 vom 1.2.2002, S. 1).

▼B

Artikel 3

Dossier

(1) Aus dem Dossier geht in geeigneter Weise und hinreichend hervor, dass der Futtermittelzusatzstoff die Bedingungen für die Zulassung gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 erfüllt.

(2) Die allgemeinen Anforderungen an die Erstellung und Vorlage des Dossiers sind in Anhang II geregelt.

Die besonderen, im Einzelfall geltenden Anforderungen an das Dossier sind in Anhang III festgelegt.

Die Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien ist in Anhang IV festgelegt.

(3) Abweichend von Absatz 2 kann der Antragsteller ein Dossier übermitteln, das nicht den in Absatz 2 aufgeführten Anforderungen genügt, sofern er für jeden Teil, der diese Anforderungen nicht erfüllt, eine entsprechende Begründung anführt.

Artikel 4

Übergangsmaßnahmen

(1) Auf Zulassungsanträge, die vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung eingereicht werden, findet weiterhin der Anhang der Richtlinie 87/153/EWG Anwendung.

(2) Bei Zulassungsanträgen, die vor dem 11. Juni 2009 eingereicht werden, können die Antragsteller statt Anhang III Unterabschnitte 1.3, 1.4, 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 3.3, 3.4, 4.1.3, 4.1.4, 4.2.3, 4.2.4, 5.3, 5.4, 6.3, 6.4, 7.3, 7.4, 8.3 und 8.4 sowie statt der in der Spalte „Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien“ festgelegten Bestimmungen der Tabellen in Anhang IV weiterhin Kapitel III und IV des Teils I und II des Anhangs der Richtlinie 87/153/EWG anwenden.

Artikel 5

Inkrafttreten

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

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

▼B

ANHANG I

ANTRAGSFORMULAR GEMÄSS ARTIKEL 2 ABSATZ 1 UND VERWALTUNGSTECHNISCHE ANGABEN

1. **ANTRAGSFORMULAR**

EUROPÄISCHE KOMMISSION

GENERALDIREKTION

GESUNDHEIT UND VERBRAUCHERSCHUTZ

(Anschrift)

Datum: .....

Betrifft: Antrag auf Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003

☐ Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs oder einer neuen Verwendung eines Futtermittelzusatzstoffs (Artikel 4 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003)

☐ Zulassung eines bereits bestehenden Produkts (Artikel 10 Absatz 2 oder 7 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003)

☐ Änderung einer bestehenden Zulassung (Artikel 13 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003)

☐ Verlängerung der Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs (Artikel 14 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003)

☐ Zulassung in dringenden Fällen (Artikel 15 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003)

(Bitte machen Sie die gewünschte Antragsart durch Ankreuzen eines der Kästchen deutlich.)

Der/die Antragsteller und/oder sein/seine Vertreter, ansässig in der Gemeinschaft (Artikel 4 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003), reicht/reichen gemäß den Bedingungen in Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 (Name, Anschrift usw.)

.....

.....

den vorliegenden Antrag ein, um eine Zulassung für das folgende Produkt als Futtermittelzusatzstoff zu erhalten:

1.1. **Identifizierung und Merkmale des Zusatzstoffs**

Bezeichnung des Zusatzstoffs (Merkmale des Wirkstoffs/Wirkorganismus bzw. der Wirkstoffe/Wirkorganismen im Sinne des Anhangs II Unterabschnitte 2.2.1.1 und 2.2.1.2):

.....

.....

Handelsbezeichnung (falls zutreffend, für die Zulassungen mit Bindung an den Zulassungsinhaber):

.....

.....

▼B

innerhalb der Kategorie(n) und Funktionsgruppe(n) von Zusatzstoffen [1] (Liste):

.....

.....

Zieltierart:

.....

.....

.....

Name des Zulassungsinhabers: (Artikel 9 Absatz 6 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003)

.....

.....

Dieser Zusatzstoff ist bereits im Futtermittelrecht gemäß der Richtlinie …/…/E(W)G oder der Verordnung (EG) Nr. …/… unter der Nummer … zugelassen als (Zusatzstoffkategorie)

.....

Dieser Zusatzstoff ist bereits im Lebensmittelrecht gemäß der Richtlinie …/…/E(W)G oder der Verordnung (EG) Nr. …/… unter der Nummer … zugelassen als

.....

zur Verwendung in

.....

Falls das Produkt aus einem genetisch veränderten Organismus (GVO) besteht, einen solchen enthält oder daraus hergestellt wird, geben Sie bitte Folgendes an:

☐ spezifischer Erkennungsmarker (Verordnung (EG) Nr. 65/2004 der Kommission [2] (falls zutreffend):

.....

☐ entweder die Einzelheiten jeder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates [3] erteilten Zulassung:

.....

☐ oder die Einzelheiten jeder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 beantragten, jedoch noch nicht erteilten Zulassung:

.....

[1] Bei der Funktionsgruppe „sonstige zootechnische Zusatzstoffe“ in der Kategorie „zootechnische Zusatzstoffe“ ist es erforderlich, die für den Zusatzstoff beabsichtigte Funktionsweise eindeutig zu definieren.

[2] ABl. L 10 vom 16.1.2004, S. 5.

[3] ABl. L 268 vom 18.10.2003, S. 1. Verordnung zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 298/2008 (ABl. L 97 vom 9.4.2008, S. 64).

▼B

1.2. **Anwendungsbedingungen**

1.2.1. *Anwendung in Alleinfuttermitteln*

Tierart oder Tierkategorie:

.....

.....

Höchstalter oder Höchstgewicht:

.....

.....

Mindestdosis (falls zutreffend): in mg oder Einheiten der Aktivität [4] oder koloniebildende Einheiten (KBE) oder ml pro kg Alleinfuttermittel mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 12 %

.....

.....

Höchstdosis (falls zutreffend): in mg oder Einheiten der Aktivität oder KBE oder ml pro kg Alleinfuttermittel mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 12 %

.....

.....

Im Fall flüssiger Futtermittel können Mindestdosis und Höchstdosis pro Liter angegeben werden.

1.2.2. *Anwendung in Wasser*

Mindestdosis (falls zutreffend): in mg oder Einheiten der Aktivität oder KBE oder ml pro l Wasser

.....

.....

Höchstdosis (falls zutreffend): in mg oder Einheiten der Aktivität oder KBE oder ml pro l Wasser

.....

.....

1.2.3. *Besondere Anwendungsbedingungen (falls zutreffend)*

Tierart oder Tierkategorie:

.....

.....

Höchstalter:

.....

.....

[4] Der Begriff der „Einheit der Aktivität“ ist vom Antragsteller zu definieren.

▼B

Mindestdosis (falls zutreffend): in mg oder Einheiten der Aktivität oder KBE pro kg Ergänzungsfuttermittel mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 12 %

.....

.....

Höchstdosis (falls zutreffend): in mg oder Einheiten der Aktivität oder KBE pro kg Ergänzungsfuttermittel mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 12 %

.....

.....

Im Fall flüssiger Futtermittel können Mindestdosis und Höchstdosis pro Liter angegeben werden.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Anwendung (falls zutreffend):

.....

.....

.....

Besondere Bedingungen oder Einschränkungen für die Handhabung (falls zutreffend):

.....

.....

.....

.....

Rückstandshöchstmenge (falls zutreffend):

Tierart oder Tierkategorie:

.....

.....

Markerrückstand:

.....

.....

Zielgewebe oder Zielprodukte:

.....

.....

.....

Rückstandshöchstmenge in Geweben oder Produkten (in µg/kg):

.....

.....

.....

▼B

Wartezeit:

.....

1.3. **Referenzproben**

Vom gemeinschaftlichen Referenzlabor (GRL) vergebene Probennummer (falls zutreffend):

.....

Partie- oder Chargennummer:

.....

Herstellungsdatum:

.....

Haltbarkeitsdauer:

.....

Wirkstoffgehalt:

.....

Gewicht:

.....

Beschreibung der Beschaffenheit:

.....

Beschreibung der Verpackung:

.....

Lagerbedingungen:

.....

1.4. **Beantragte Änderung (falls zutreffend)**

.....

.....

.....

.....

Ein Exemplar dieses Antrags ist zusammen mit dem Dossier direkt der Behörde sowie zusammen mit den Referenzproben dem GRL übermittelt worden.

.....

▼M1

1.5. **Anlagen**

☐ vollständiges Dossier;

☐ Zusammenfassung des Dossiers gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe h der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003;

☐ wissenschaftliche Zusammenfassung des Dossiers;

▼M1

- ☐ alle Informationen über die Meldung von Untersuchungen gemäß Artikel 32b der Verordnung (EG) Nr. 178/2002;
- ☐ Vertraulichkeitsersuchen gemäß Artikel 18 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003;
- ☐ Exemplar der administrativen Angaben des Antragstellers bzw. der Antragsteller;
- ☐ drei Proben des Futtermittelzusatzstoffs für das GRL gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe f der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003;
- ☐ an das GRL: Sicherheitsdatenblatt;
- ☐ an das GRL: Analysen- und Identifizierungsnachweis; und
- ☐ Bestätigung, dass die Gebühr für das GRL gezahlt wurde (Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 378/2005 der Kommission) ([5]).

▼B

Füllen Sie die zutreffenden Teile des Formulars aus und streichen Sie die nicht zutreffenden Teile. Das Original des Antrags (mit den geforderten Anlagen) ist der Europäischen Kommission direkt zu übermitteln.

2. **ADMINISTRATIVE ANGABEN ZUM ANTRAGSTELLER BZW. ZU DEN ANTRAGSTELLERN**

Kontaktdaten für die Einreichung eines Antrags auf Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003

1. Antragsteller (Unternehmen oder Person)

   a) Name der antragstellenden Person bzw. des antragstellenden Unternehmens

   b) Anschrift (Straße, Hausnummer, Postleitzahl, Ort, Land)

   c) Telefon

   d) Telefax

   e) E-Mail (falls verfügbar)

2. Kontaktperson (für den gesamten Schriftverkehr mit Kommission, Behörde und GRL)

   a) Name der Kontaktperson

   b) Position

   c) Anschrift (Straße, Hausnummer, Postleitzahl, Ort, Land)

   d) Telefon

   e) Telefax

   f) E-Mail (falls verfügbar)

([5]) Verordnung (EG) Nr. 378/2005 der Kommission vom 4. März 2005 mit Durchführungsbestimmungen zu der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Pflichten und Aufgaben des gemeinschaftlichen Referenzlaboratoriums in Bezug auf Anträge auf Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen (ABl. L 59 vom 5.3.2005, S. 8).

▼B

ANHANG II

ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN AN DAS DOSSIER GEMÄSS ARTIKEL 3

ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

In diesem Anhang werden die Anforderungen geregelt, die für die Liste und die Merkmale von Untersuchungen und Informationen zu Stoffen, Mikroorganismen und Zubereitungen gelten, die gemäß Artikel 7 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 gemeinsam mit dem Dossier vorzulegen sind für:

— die Zulassung eines neuen Futtermittelzusatzstoffs;

— die Zulassung einer neuen Verwendung eines Futtermittelzusatzstoffs;

— die Änderung einer bestehenden Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs; oder

— die Verlängerung der Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs.

Die Dossiers müssen eine Bewertung der Zusatzstoffe nach den heutigen Erkenntnissen ermöglichen und es erlauben zu überprüfen, ob diese Zusatzstoffe den Zulassungsbedingungen gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 entsprechen.

Art und Umfang der vorzulegenden Untersuchungsergebnisse hängen ab von der Art des Zusatzstoffs, der Kategorie und Funktionsgruppe, der Art der Zulassung (nichtinhabergebunden oder inhabergebunden), dem Stoff selbst, den Zieltierarten und den Verwendungsbedingungen. Bei der Beurteilung, welche Untersuchungsergebnisse und Informationen gemeinsam mit dem Antrag eingereicht werden, legt der Antragsteller diesen Anhang und Anhang III zugrunde.

Fehlen oder weichen Daten im Dossier ab, die in diesem Anhang, Anhang III und Anhang IV vorgesehen sind, ist dies vom Antragsteller stichhaltig zu begründen.

Das Dossier enthält detaillierte Berichte über sämtliche durchgeführten Untersuchungen mit der Nummerierung, die dieser Anhang vorsieht. Im Dossier werden zu allen veröffentlichten wissenschaftlichen Daten, auf die Bezug genommen wird, Quellenangaben und der entsprechende Text als Kopie beigefügt; ferner beinhaltet das Dossier auch ein Exemplar aller sonstigen einschlägigen Stellungnahmen, die bereits von anerkannten wissenschaftlichen Gremien abgegeben wurden. Sind die genannten Untersuchungen bereits von einem europäischen wissenschaftlichen Gremium in Übereinstimmung mit den geltenden Gemeinschaftsvorschriften beurteilt worden, so genügt ein Verweis auf das Ergebnis dieser Beurteilung. Die Daten aus Untersuchungen, die bereits durchgeführt und veröffentlicht oder von Sachverständigen überprüft wurden, beziehen sich eindeutig auf den Zusatzstoff, um den es im Antrag auf Zulassung geht.

Die Durchführung und Dokumentation der Untersuchungen, einschließlich derer, die bereits vorgenommen und veröffentlicht oder von Sachverständigen überprüft wurden, genügt geeigneten Qualitätsstandards (z. B. der Guten Laborpraxis, GLP) gemäß der Richtlinie 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Februar 2004 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] oder geeigneten Qualitätsstandards der Internationalen Organisation für Normung (ISO).

Werden *In-vivo*- oder *In-vitro*-Untersuchungen außerhalb der Gemeinschaft durchgeführt, weist der Antragsteller nach, dass die betreffenden Einrichtungen den Grundsätzen der Guten Laborpraxis der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) oder ISO-Normen entsprechen.

[1] ABl. L 50 vom 20.2.2004, S. 44.

▼B

Die Bestimmung der physikalisch-chemischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften muss 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 [2], zuletzt geändert durch die Richtlinie 2004/73/EG der Kommission [3], oder mit aktualisierten, von internationalen wissenschaftlichen Gremien anerkannten Verfahren erfolgen. Die Anwendung anderer Verfahren muss begründet werden.

Es werden *In-vitro*-Verfahren oder Verfahren empfohlen, die die üblichen Untersuchungen an Versuchstieren verfeinern oder ersetzen oder die Zahl der bei diesen Untersuchungen eingesetzten Tiere verringern. Derartige Verfahren haben die gleiche Qualität und Aussagekraft wie die Verfahren, die sie ersetzen sollen.

Die Beschreibung der Methoden zur Analyse in Futtermitteln oder Wasser entspricht den Grundsätzen der GLP gemäß der Richtlinie 2004/10/EG und/oder der Norm EN ISO/IEC 17025. Diese Methoden genügen den Anforderungen gemäß Artikel 11 der Verordnung (EG) Nr. 882/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004 über amtliche Kontrollen zur Überprüfung der Einhaltung des Lebensmittel- und Futtermittelrechts sowie der Bestimmungen über Tiergesundheit und Tierschutz [4].

▼M1

Jedes Dossier enthält eine Zusammenfassung und eine wissenschaftliche Zusammenfassung, damit sich der betreffende Zusatzstoff identifizieren und charakterisieren lässt.

▼B

Jedem Dossier liegen ein Vorschlag zur Kennzeichnung gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe e der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 und, falls Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 Anwendung findet, ein Vorschlag für die marktbegleitende Beobachtung bei.

Sicherheitsbewertung

Diese beruht auf Untersuchungen, mit denen nachgewiesen werden soll, dass die Verwendung des Zusatzstoffs sicher ist für

a) die Zieltierart, bei der für Futtermittel oder Wasser vorgesehenen Höchstdosis sowie bei mehrfacher Überschreitung dieser Höchstdosis, zur Ermittlung einer Sicherheitsspanne;

b) Verbraucher, die Lebensmittel von Tieren verzehren, denen der Zusatzstoff verabreicht wurde, oder die seine Rückstände oder seine Metaboliten enthalten. In diesem Fall wird die Sicherheit in der Regel durch die Festsetzung von Rückstandshöchstmengen (Maximum Residue Limits, MRL) und Wartezeiten auf der Grundlage einer zulässigen täglichen Dosis (Acceptable Daily Intake, ADI) oder einer zulässigen Höchstdosis (Tolerable Upper Intake Level, UL) gewährleistet.

c) Personen, die gegenüber dem Zusatzstoff bei seiner Handhabung, bei seiner Einbringung in Vormischungen, Alleinfuttermittel oder Wasser oder bei der Verwendung von Futtermitteln und Wasser, die den Zusatzstoff enthalten, durch Inhalation oder Schleimhaut-, Augen- bzw. Hautkontakt exponiert sind;

d) Tier und Mensch, in Bezug auf die Selektion und Verbreitung von Resistenzgenen gegen antimikrobielle Wirkstoffe und

e) die Umwelt, die durch den Zusatzstoff selbst oder von ihm stammende Stoffe belastet werden kann, sei es durch direkte Auswirkung und/oder durch tierische Ausscheidungen.

---

[2] ABl. L 196 vom 16.8.1967, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2006/121/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 396 vom 30.12.2006, S. 852). Berichtigte Fassung im ABl. L 136 vom 29.5.2007, S. 281).

[3] ABl. L 152 vom 30.4.2004, S. 1. Berichtigte Fassung im ABl. L 216 vom 16.6.2004, S. 3.

[4] ABl. L 165 vom 30.4.2004. Berichtigte Fassung im ABl. L 191 vom 28.5.2004, S. 1.

▼B

Besteht ein Zusatzstoff aus mehreren Komponenten, können diese einzeln auf die Verbrauchersicherheit hin geprüft und die entsprechenden kumulativen Auswirkungen berücksichtigt werden (falls es nachweislich keine Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Komponenten gibt). Ansonsten ist die Mischung als Ganzes zu bewerten.

Bewertung der Wirksamkeit

Diese beruht auf Untersuchungen, mit denen die Wirksamkeit eines Zusatzstoffs im Hinblick auf die beabsichtigte Verwendung gemäß Artikel 6 Absatz 1 und Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 nachgewiesen werden soll.

1. **ABSCHNITT I: ZUSAMMENFASSUNG DES DOSSIERS**

▼M1

1.1. **Zusammenfassung gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe h der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003**

▼B

Der Antragsteller reicht eine Zusammenfassung ein, aus der die wichtigsten Eigenschaften des betreffenden Zusatzstoffs hervorgehen. Diese Zusammenfassung enthält keine vertraulichen Informationen und wird wie folgt gegliedert:

1.1.1. *Inhaltsverzeichnis*

a) Name des Antragstellers bzw. der Antragsteller;

b) Identifizierung des Zusatzstoffs;

c) Herstellungsverfahren und Analysemethoden;

▼M1

d) Untersuchungen zu Sicherheit und Wirksamkeit des Zusatzstoffs zusammen mit allen Informationen über die Meldung der Untersuchungen gemäß Artikel 32b der Verordnung (EG) Nr. 178/2002;

▼B

e) Vorschlag für Anwendungsbedingungen und

f) Vorschlag für die marktbegleitende Beobachtung.

1.1.2. *Beschreibung*

a) Name und Anschrift des Antragstellers bzw. der Antragsteller;

Diese Angaben werden in allen Fällen und unabhängig von der Art der Zulassung des Futtermittelzusatzstoffs (inhabergebunden oder nichtinhabergebunden) gemacht. Legt eine Gruppe von Antragstellern ein Dossier vor, werden die Namen aller Antragsteller angegeben.

b) Identifizierung des Zusatzstoffs

Die Identifizierung des Zusatzstoffs beinhaltet je nach Art der Zulassung des Futtermittelzusatzstoffs eine Zusammenfassung der gemäß Anhang II oder III erforderlichen Informationen. Hier sind insbesondere folgende Angaben zu machen: Bezeichnung des Zusatzstoffs, vorgesehene Zuordnung zu Kategorie(n) und Funktionsgruppe(n), vorgesehene Zieltierarten/-kategorien und Dosen.

c) Herstellungsverfahren und Analysemethoden

Das Herstellungsverfahren wird beschrieben.

▼B

Es werden die allgemeinen Schritte der Verfahren beschrieben, mit denen der Zusatzstoff als solcher, als Bestandteil von Vormischungen und als Bestandteil von Futtermitteln im Zuge der amtlichen Kontrollen gemäß diesem Anhang und gemäß Anhang III zu analysieren ist. Gegebenenfalls werden die Schritte des Verfahrens bzw. der Verfahren beschrieben, mit dem bzw. mit denen der Zusatzstoff oder seine Metaboliten in Lebensmitteln tierischen Ursprungs im Zuge der amtlichen Kontrollen zu analysieren sind; dies erfolgt auf der Grundlage der gemäß diesem Anhang und Anhang III vorgelegten Informationen.

d) Untersuchungen zu Sicherheit und Wirksamkeit des Zusatzstoffs

Auf der Grundlage der verschiedenen Untersuchungen werden Schlussfolgerungen zu Sicherheit und Wirksamkeit des Zusatzstoffs vorgelegt. Zur Untermauerung der Schlussfolgerungen des Antragstellers bzw. der Antragsteller können die Ergebnisse der Untersuchungen in Form einer Tabelle beigefügt werden. In der Zusammenfassung werden nur Untersuchungen angegeben, die gemäß Anhang III erforderlich sind.

e) Vorschlag für Anwendungsbedingungen

Der bzw. die Antragsteller unterbreiten einen Vorschlag für Anwendungsbedingungen. Insbesondere macht der Antragsteller Angaben zu der in Wasser oder Futtermitteln verwendeten Dosis und beschreibt detailliert die Bedingungen für die Verwendung in Ergänzungsfuttermitteln. Auch sind Informationen erforderlich, wenn andere Verfahren zur Verabreichung oder zur Einbringung in Futtermittel oder Wasser angewendet werden. Alle besonderen Anwendungsbedingungen (z. B. in Bezug auf Unverträglichkeiten), spezielle Kennzeichnungsvorschriften sowie die Tierarten, für die der Zusatzstoff bestimmt ist, werden ebenfalls angegeben.

f) Vorschlag für die marktbegleitende Beobachtung

Dieser Teil gilt nur für Zusatzstoffe, die gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 nicht den Kategorien in Artikel 6 Absatz 1 Buchstaben a und b der genannten Verordnung zugeordnet werden, sowie für Zusatzstoffe, die in den Anwendungsbereich der Gemeinschaftsvorschriften für das Inverkehrbringen von Erzeugnissen fallen, die aus GVO bestehen, diese enthalten oder daraus hergestellt wurden.

1.2. **Wissenschaftliche Zusammenfassung des Dossiers**

Es wird eine wissenschaftliche Zusammenfassung vorgelegt; diese enthält genaue Angaben zu allen den Antrag betreffenden Unterlagen, die in diesem Anhang und in Anhang III aufgeführt sind. Die Zusammenfassung enthält die Schlussfolgerungen des Antragstellers bzw. der Antragsteller.

In der Zusammenfassung müssen die Reihenfolge dieses Anhangs befolgt und bei jedem Teil die entsprechenden Seitenzahlen des Dossiers angegeben werden.

1.3. **Verzeichnis der Unterlagen und sonstige Angaben**

Der Antragsteller muss die Anzahl und die Titel der einzelnen Bände angeben, die er zur Untermauerung des Antrags vorlegt. Ein detailliertes Register mit Band- und Seitenangaben wird beigefügt.

1.4. **Verzeichnis der Teile des Dossiers, für die um eine vertrauliche Behandlung ersucht wird (falls erforderlich)**

Im Verzeichnis wird auf die einschlägigen Bände und Seiten des Dossiers verwiesen.

▼B

2. **ABSCHNITT II: IDENTIFIZIERUNG, MERKMALE DES ZUSATZSTOFFS SOWIE ANWENDUNGSBEDINGUNGEN UND ANALYSEMETHODEN**

Der Zusatzstoff muss umfassend identifiziert und charakterisiert werden.

2.1. **Identifizierung des Zusatzstoffs**

2.1.1. *Bezeichnung des Zusatzstoffs*

Gegebenenfalls wird bei Zusatzstoffen, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, ein Vorschlag für die Handelsbezeichnung gemacht.

2.1.2. *Vorschlag für die Zuordnung*

Ausgehend von den Hauptfunktionen eines Zusatzstoffs nach Artikel 6 und Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 wird ein Vorschlag für dessen Zuordnung zu einer oder mehreren Kategorien und Funktionsgruppen unterbreitet.

Es müssen alle Daten über sonstige bekannte Arten der Anwendung der gleichen Wirkstoffe oder Wirkorganismen (z. B. in Lebensmitteln, in der Human- oder Veterinärmedizin, in Landwirtschaft und Industrie) vorgelegt werden. Jede Zulassung des Wirkstoffs als Lebensmittelzusatzstoff, Futtermittelzusatzstoff oder Tierarzneimittel und jede andere Art der Zulassung muss angegeben werden.

2.1.3. *Qualitative und quantitative Zusammensetzung (Wirkstoff/Wirkorganismus, sonstige Bestandteile, Verunreinigungen, Chargenstreuung)*

Der Wirkstoff/Wirkorganismus bzw. die Wirkstoffe/Wirkorganismen und alle sonstigen Bestandteile des Zusatzstoffs werden aufgelistet, wobei auch der jeweilige Anteil am Gewicht des Endprodukts angegeben wird. Für den Wirkstoff/Wirkorganismus bzw. die Wirkstoffe/Wirkorganismen wird die qualitative und quantitative Chargenstreuung angegeben.

Bei Mikroorganismen wird die Anzahl der lebensfähigen Zellen oder Sporen (in KBE pro Gramm) angeführt.

Bei Enzymen werden jede angegebene (Haupt-)Aktivität und die Zahl der Einheiten jeder Aktivität im betreffenden Endprodukt beschrieben. Relevante Nebenaktivitäten werden ebenfalls erwähnt. Die Einheiten der Aktivität werden definiert, die Aktivität wird vorzugsweise angegeben in µmol Produkt, das pro Minute aus dem Substrat gebildet wird; pH-Wert und Temperatur werden ebenfalls angeführt.

Handelt es sich bei der Wirkkomponente des Zusatzstoffs um ein Mischung aus (qualitativ und quantitativ) eindeutig definierbaren Wirkstoffen/Wirkorganismen, so müssen diese getrennt beschrieben und ihr Anteil an der Mischung angegeben werden.

Andere Mischungen, bei denen die Bestandteile nicht durch eine einzige chemische Formel beschreibbar und/oder nicht alle Bestandteile identifizierbar sind, werden anhand des Bestandteils bzw. der Bestandteile, die zur Aktivität der jeweiligen Mischung beitragen, und/oder eines bzw. mehrerer typischer wichtiger Bestandteile erläutert.

Unbeschadet eines etwaigen Ersuchens der Behörde um ergänzende Informationen gemäß Artikel 8 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 kann der Antragsteller auf eine Beschreibung anderer Bestandteile als Wirkstoffe oder Wirkorganismen, bei denen keine Sicherheitsbedenken bestehen, verzichten; dies gilt für Zusatzstoffe, die nicht den Kategorien zootechnische Zusatzstoffe, Kokzidiostatika und Histomonostatika angehören und nicht in den Anwendungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 fallen. In jedem Fall müssen sich alle Untersuchungen, die im Dossier erwähnt werden, genau auf den Zusatzstoff beziehen, für den die Zulassung beantragt wird; außerdem können Informationen über die sonstigen möglichen Zubereitungen vorgelegt werden. Ein interner Erkennungsmarker, der in Unterlagen Dritter vorkommt, ist zulässig; in diesem Fall ist eine Aufstellung aller Erkennungsmarker erforderlich, in der bestätigt wird, dass sich der bzw. die Erkennungsmarker auf die Formulierung(en) bezieht/beziehen, für die die Zulassung beantragt wird.

▼B

2.1.4. *Reinheit*

Der Antragsteller identifiziert und quantifiziert chemische und mikrobielle Verunreinigungen sowie Stoffe, die toxische oder andere unerwünschte Eigenschaften aufweisen, nicht absichtlich zugesetzt werden und nicht zur Wirkung des Zusatzstoffs beitragen. Bei Fermentationsprodukten bestätigt der Antragsteller darüber hinaus, dass keine Produktionsorganismen im Zusatzstoff enthalten sind. Es wird die Arbeitsvorschrift erläutert, nach der die Routineuntersuchung von Fertigungslosen auf Kontaminanten und Verunreinigungen hin erfolgt.

Alle vorgelegten Daten müssen die Beschreibung des Zusatzstoffs unterstützen.

Spezielle Anforderungen, die vom Herstellungsverfahren abhängen und den bestehenden Gemeinschaftsvorschriften entsprechen, sind nachfolgend aufgeführt.

2.1.4.1. Zusatzstoffe, deren Zulassung an einen Zulassungsinhaber gebunden ist

Bei Zusatzstoffen, deren Zulassung mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber erfolgt, werden einschlägige Angaben über das vom Hersteller genutzte Verfahren gemacht, das auf bestehenden, für ähnliche Zwecke genutzten Standards beruht. Es können Anforderungen des Gemeinsamen FAO/WHO-Sachverständigenausschusses für Lebensmittelzusatzstoffe (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) oder Anforderungen aus Zulassungen von Lebensmittelzusatzstoffen durch die Europäische Gemeinschaft herangezogen werden.

2.1.4.2. Zusatzstoffe, deren Zulassung nicht an einen Zulassungsinhaber gebunden ist

Bei Futtermittelzusatzstoffen, deren Zulassung nicht mit Bindung an einen Zulassungsinhaber erfolgt, können bestehende Standards herangezogen werden, die für ähnliche Zwecke genutzt werden oder Anforderungen an Lebensmittelzusatzstoffe beinhalten, die durch die Europäische Gemeinschaft oder den JECFA zugelassen wurden. Sind derartige Standards nicht verfügbar, oder ist dies für die Herstellung maßgeblich, so werden zumindest die folgenden Angaben gemacht und die jeweiligen Konzentrationen angegeben:

— Mikroorganismen: mikrobiologische Kontamination, Mykotoxine, Schwermetalle;

— Fermentationsprodukte (die keine Mikroorganismen als Wirkkomponenten enthalten): Hier gelten die gleichen Anforderungen wie für Produkte von Mikroorganismen (siehe oben). Auch wird angegeben, in welchem Ausmaß das verbrauchte Nährmedium in das Endprodukt eingeht;

— aus Pflanzen gewonnene Stoffe: mikrobiologische und botanische Kontamination (z. B. Rizinus, Unkrautsamen und insbesondere Mutterkorn), Mykotoxine, Kontamination durch Pestizide, Höchstwerte für Lösungsmittel und gegebenenfalls toxikologisch bedenkliche Stoffe, von denen bekannt ist, dass sie in der Ursprungspflanze vorkommen;

— aus Tieren gewonnene Stoffe: mikrobiologische Kontamination, Schwermetalle und gegebenenfalls Höchstwerte für Lösungsmittel;

— Mineralstoffe: Schwermetalle, Dioxine und polychlorierte Biphenyle;

▼B

— Produkte, die mittels Synthese oder anderer chemischer Verfahren hergestellt werden: Alle chemischen Stoffe, die bei der Synthese zum Einsatz kommen, und alle Zwischenprodukte, die im Endprodukt verbleiben, werden mit der jeweiligen Konzentration angegeben.

Die Auswahl der Mykotoxine für die Analyse erfolgt gegebenenfalls nach den einzelnen Matrices.

2.1.5. *Physikalische Form jeder Zusatzstoffformulierung*

Bei festen Zubereitungen werden Angaben gemacht zur Verteilung der Teilchengröße, zu Teilchenform, Dichte, Schüttdichte, Staubbildungspotenzial und zur Nutzung von Verfahren, die die physikalischen Eigenschaften beeinflussen. Bei flüssigen Zubereitungen werden Daten zu Viskosität und Oberflächenspannung angeführt. Ist ein Zusatzstoff für die Anwendung in Wasser bestimmt, so wird die Löslichkeit oder Dispergierbarkeit nachgewiesen.

2.2. **Charakterisierung des Wirkstoffs/Wirkorganismus bzw. der Wirkstoffe/Wirkorganismen**

2.2.1. *Beschreibung*

Die Eigenschaften des Wirkstoffs oder Wirkorganismus werden beschrieben. Dazu gehören Reinheit und Ursprung des Wirkstoffs oder Wirkorganismus sowie etwaige sonstige einschlägige Eigenschaften.

2.2.1.1. Chemische Stoffe

Bei chemisch definierten Stoffen werden die chemische Kurzbezeichnung, die chemische Bezeichnung nach der Nomenklatur der Internationalen Union für reine und angewandte Chemie (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC), sonstige internationale Freinamen, Abkürzungen und/oder die CAS-Nummer (Chemical Abstracts Service) angegeben. Strukturformel, Summenformel und Molmasse müssen ebenfalls aufgeführt werden.

Bei chemisch definierten Verbindungen, die als Aromastoffe verwendet werden, wird die FLAVIS-Nummer in Verbindung mit der entsprechenden chemischen Gruppe genannt. Bei pflanzlichen Extrakten müssen die phytochemischen Marker angegeben werden.

Mischungen, bei denen die Bestandteile nicht durch eine einzige chemische Formel beschreibbar und/oder nicht alle Bestandteile identifizierbar sind, werden anhand des Bestandteils bzw. der Bestandteile, die zur Aktivität der jeweiligen Mischung beitragen, und/oder eines bzw. mehrerer typischer wichtiger Bestandteile charakterisiert. Markerverbindungen sollten identifiziert werden, damit sich die Stabilität bewerten lässt und die Rückverfolgbarkeit sichergestellt ist.

Bei Enzymen und Enzymzubereitungen werden für jede angegebene Aktivität die Nummer und der systematische Name angegeben, die von der Internationalen Vereinigung für Biochemie und Molekularbiologie (International Union of Biochemistry, IUB) in der jüngsten Ausgabe der Nomenklatur der Enzyme vorgeschlagen werden. Für noch nicht enthaltene Aktivitäten wird ein systematischer Name verwendet, der den Regeln der IUB-Nomenklatur folgt. Trivialnamen sind zulässig, sofern sie eindeutig sind, konsequent im gesamten Dossiers verwendet werden und an der Stelle, wo sie zum ersten Mal im Dossier erscheinen, eindeutig mit dem systematischen Namen und der Nummer der IUB in Beziehung gesetzt werden. Bei jeder Enzymaktivität muss der biologische Ursprung angegeben werden.

Ebenfalls beschrieben wird der mikrobielle Ursprung chemischer Stoffe, die durch Fermentation hergestellt werden (siehe 2.2.1.2 „Mikroorganismen“).

2.2.1.2. Mikroorganismen

Bei allen Mikroorganismen wird der Ursprung angeführt, unabhängig davon, ob sie als Produkt oder als Produktionsstamm genutzt werden.

▼B

Bei Mikroorganismen, die als Produkt oder als Produktionsstamm genutzt werden, werden etwaige Veränderungen angegeben. Für jeden Mikroorganismus werden Name und taxonomische Einordnung gemäß den aktuellen veröffentlichten internationalen Nomenklaturen aufgeführt. Mikroorganismen-Stämme werden bei einer international anerkannten Kulturensammlung (vorzugsweise in der Europäischen Union) hinterlegt und von dieser für die zugelassene Haltbarkeitsdauer des Zusatzstoffs aufbewahrt. Es muss ein Nachweis über die Hinterlegung bei der Sammlung vorgelegt werden, aus dem die Hinterlegungsnummer des jeweiligen Stamms ersichtlich ist. Ferner werden alle relevanten morphologischen, physiologischen und molekularen Eigenschaften beschrieben, die erforderlich sind, um den Stamm eindeutig identifizieren und seine genetische Stabilität bestätigen zu können. Im Fall von GVO werden die genetischen Veränderungen erläutert. Der spezifische Erkennungsmarker jedes GVO gemäß der Verordnung (EG) Nr. 65/2004 der Kommission vom 14. Januar 2004 über ein System für die Entwicklung und Zuweisung spezifischer Erkennungsmarker für genetisch veränderte Organismen wird ebenfalls angegeben.

2.2.2. *Relevante Eigenschaften*

2.2.2.1. Chemische Stoffe

Es werden die physikalischen und chemischen Eigenschaften beschrieben. Gegebenenfalls werden angegeben: Dissoziationskonstante, pK_a, elektrostatische Eigenschaften, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Dichte, Dampfdruck, Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, K_{OW} und K_d/K_{OC}, Massen- und Absorptionsspektren, NMR-Daten, etwaige Isomere und alle sonstigen einschlägigen physikalischen Eigenschaften.

Durch Fermentation gewonnene Stoffe besitzen keine antimikrobiellen Eigenschaften, die für die Verwendung von Antibiotika bei Mensch oder Tier von Belang sind.

2.2.2.2. Mikroorganismen

— Toxine und Virulenzfaktoren

Es wird nachgewiesen, dass keine oder keine bedenklichen Toxine oder Virulenzfaktoren vorhanden sind. Bakterienstämme einer taxonomischen Einheit, in der von bestimmten Arten bekannt ist, dass sie Toxine oder andere Virulenzfaktoren produzieren können, werden geeigneten Untersuchungen unterzogen, damit auf molekularer und gegebenenfalls zellulärer Ebene nachgewiesen wird, dass es keinen Grund für Bedenken gibt.

Mikroorganismen-Stämme, deren sichere Verwendung in der Vergangenheit nicht nachgewiesen und deren Biologie noch immer kaum bekannt ist, erfordern eine vollständige Reihe toxikologischer Untersuchungen.

— Produktion von Antibiotika und Antibiotikaresistenz

Mikroorganismen, die als Zusatzstoff oder als Produktionsstamm eingesetzt werden, besitzen keine antibiotischen Eigenschaften oder sind nicht in der Lage, antibiotische Stoffe zu produzieren, die als Antibiotika für Mensch und Tier verwendet werden.

Zur Verwendung als Zusatzstoffe bestimmte Mikroorganismen-Stämme vergrößern nicht den Bestand an Genen für Antibiotikaresistenzen, der bereits in der Darmflora von Tieren und in der Umwelt vorhanden ist. Folglich werden alle Bakterienstämme auf Resistenz gegen Antibiotika hin untersucht, die in der Human- und Veterinärmedizin zum Einsatz kommen. Bei Feststellung einer Resistenz werden die entsprechende genetische Grundlage und die Wahrscheinlichkeit der Übertragung auf andere im Darm lebende Organismen ermittelt.

▼B

Mikroorganismen-Stämme, die eine Resistenz gegen antimikrobielle Wirkstoffe entwickelt haben, kommen nicht als Futtermittelzusatzstoffe zum Einsatz, es sei denn, es lässt sich nachweisen, dass die Resistenz das Ergebnis einer oder mehrerer Chromosomen-Mutationen und nicht übertragbar ist.

2.3. **Herstellungsverfahren einschließlich etwaiger besonderer Behandlungsverfahren**

Zur Erläuterung der entscheidenden Verfahrensschritte, die sich auf die Reinheit des Wirkstoffs/Wirkorganismus bzw. der Wirkstoffe/Wirkorganismen oder des Zusatzstoffs auswirken können, wird das Herstellungsverfahren beschrieben. Ein Sicherheitsdatenblatt über die bei der Herstellung genutzten chemischen Stoffe wird vorgelegt.

2.3.1. *Wirkstoff/Wirkorganismus bzw. Wirkstoffe/Wirkorganismen*

Das Herstellungsverfahren (z. B. Synthese, Fermentation, Kultivierung, Extraktion aus organischen Stoffen oder Destillation), das für die Zubereitung des Wirkstoffs/Wirkorganismus bzw. der Wirkstoffe/Wirkorganismen des Zusatzstoffs dient, wird — gegebenenfalls mittels eines Ablaufdiagramms — erläutert. Die Zusammensetzung der Fermentations- bzw. Kulturmedien wird angegeben. Reinigungsverfahren werden im Detail beschrieben.

Bei genetisch veränderten Mikroorganismen, die in geschlossenen Systemen gezüchtet werden und als Ausgangsstoffe von Zusatzstoffen dienen, findet die Richtlinie 90/219/EG des Rates ([5]) Anwendung. Ebenfalls beschrieben werden die Fermentationsverfahren (Kulturmedien, Fermentationsbedingungen, Aufarbeitung der Fermentationsprodukte).

2.3.2. Zusatzstoff

Die Herstellung des Zusatzstoffs wird ausführlich erläutert. Die wichtigsten Schritte der Zusatzstoffzubereitung werden — gegebenenfalls mittels eines Ablaufdiagramms — beschrieben, einschließlich des Schritts bzw. der Schritte, mit dem bzw. mit denen der Wirkstoff/Wirkorganismus bzw. die Wirkstoffe/Wirkorganismen und andere Bestandteile eingebracht werden, und einschließlich weiterer Verarbeitungsschritte, die die Zubereitung des Zusatzstoffs beeinflussen.

2.4. **Physikalisch-chemische und technologische Eigenschaften des Zusatzstoffs**

2.4.1. *Stabilität*

Die Stabilität wird im Allgemeinen mittels weiterer Analysen des Wirkstoffs/Wirkorganismus bzw. der Wirkstoffe/Wirkorganismen oder ihrer Aktivität/Lebensfähigkeit gemessen. Bei Enzymen kann die Stabilität als Verlust der Enzymaktivität, bei Mikroorganismen als Verlust der Lebensfähigkeit, bei Aromastoffen als Grad der Flüchtigkeit ausgedrückt werden. Bei anderen chemischen Mischungen/Extrakten lässt sich die Stabilität bewerten, indem die Konzentration eines oder mehrerer geeigneter Marker beobachtet wird.

Stabilität des Zusatzstoffs

Es wird die Stabilität jeder Formulierung des Zusatzstoffs bei Exposition gegenüber unterschiedlichen Umgebungsfaktoren (Licht, Temperatur, pH-Wert, Feuchtigkeit, Sauerstoff und Verpackungsmaterial) untersucht. Die erwartete Haltbarkeitsdauer des Zusatzstoffs in der in Verkehr gebrachten Form sollte auf mindestens zwei Szenarien beruhen, die das wahrscheinliche Spektrum an Verwendungsbedingungen abdecken (zum Beispiel einen Bereich zwischen 25 °C bei 60 % relative Luftfeuchtigkeit und 40 °C bei 75 % relative Luftfeuchtigkeit).

([5]) ABl. L 117 vom 8.5.1990, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch Entscheidung 2005/174/EG der Kommission (ABl. L 59 vom 5.3.2005, S. 20).

▼B

Stabilität des Zusatzstoffs in Vormischungen und Futtermitteln

Mit Ausnahme von Aromastoffen wird bei Zusatzstoffen, die in Vormischungen und Futtermitteln enthalten sind, die Stabilität jeder Formulierung untersucht; hierbei werden für die Vormischungen und Futtermittel gemeinsame Herstellungs- und Lagerbedingungen zugrunde gelegt. Untersuchungen zur Stabilität in Vormischungen erstrecken sich über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Die Stabilität wird vorzugsweise in Vormischungen getestet, die Spurenelemente enthalten; ist dies nicht der Fall, sollte der Zusatzstoff mit dem Hinweis „nicht mit Spurenelementen zu vermischen“ gekennzeichnet werden.

Untersuchungen zur Stabilität in Futtermitteln erstrecken sich über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten. Im Allgemeinen wird die Stabilität (einschließlich des Einflusses des Pelletierens oder anderer Formen der Behandlung) in Nassfutter und pelletierten Futtermitteln in Bezug auf die laut Antrag wichtigste Tierart untersucht.

Bei Zusatzstoffen, die zur Verwendung in Wasser bestimmt sind, muss die Stabilität jeder Formulierung unter praxisnahen Bedingungen in Wasser getestet werden.

Bei einem Stabilitätsverlust und je nach Bedarf werden potenzielle Abbau- bzw. Zersetzungsprodukte beschrieben.

Es werden Analysedaten vorgelegt, die zumindest eine Beobachtung zu Beginn und eine Beobachtung am Ende der Haltbarkeitsdauer umfassen.

Erforderlichenfalls enthalten die Untersuchungsergebnisse ausführliche Angaben zur quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Vormischungen oder Futtermittel, die bei den Untersuchungen genutzt wurden.

2.4.2. *Homogenität*

Bei anderen Futtermittelzusatzstoffen als Aromastoffen muss nachgewiesen werden, dass sich der Futtermittelzusatzstoff in Vormischungen, Futtermitteln oder Wasser homogen verteilen kann.

2.4.3. *Sonstige Eigenschaften*

Ebenfalls erläutert werden müssen sonstige Eigenschaften, wie etwa Staubbildungspotenzial, elektrostatische Eigenschaften oder Dispergierbarkeit in Flüssigkeiten.

2.4.4. *Physikalisch-chemische Unverträglichkeiten oder Wechselwirkungen*

Möglicherweise zu erwartende physikalisch-chemische Unverträglichkeiten oder Wechselwirkungen mit Futtermitteln, Trägern, anderen zugelassenen Zusatzstoffen oder Arzneimitteln müssen angegeben werden.

2.5. **Für den Zusatzstoff geltende Anwendungsbedingungen**

2.5.1. *Vorgesehene Verwendung in der Tierernährung*

Die Tierarten oder Tierkategorien sowie die Altersgruppe oder Produktionsstufe der Tiere werden in Übereinstimmung mit den Kategorien in Anhang IV dieser Verordnung aufgeführt. Auf mögliche Kontraindikationen wird hingewiesen. Die vorgesehene Verwendung in Futtermitteln oder Wasser wird dargelegt.

Bei Vormischungen, Futtermitteln oder Tränkwasser müssen ausführliche Angaben zum vorgesehenen Verfahren der Verabreichung und zur zugesetzten Menge gemacht werden. Zusätzlich müssen gegebenenfalls die vorgesehene Dosis in Alleinfuttermitteln, die vorgesehene Verabreichungsdauer und die vorgesehene Wartezeit angeführt werden. Wird eine besondere Verwendung eines Zusatzstoffs in Ergänzungsfuttermitteln vorgeschlagen, ist eine entsprechende Begründung erforderlich.

▼B

2.5.2. *Informationen über die Sicherheit von Anwendern/Arbeitnehmern*

2.5.2.1. Chemische Stoffe

Es muss ein Sicherheitsdatenblatt vorgelegt werden, dessen Format der Richtlinie 91/155/EWG der Kommission vom 5. März 1991 zur Festlegung der Einzelheiten eines besonderen Informationssystems für gefährliche Zubereitungen gemäß Artikel 10 der Richtlinie 88/379/EWG des Rates [6] entspricht. Erforderlichenfalls werden Maßnahmen zur Verhütung berufsbedingter Risiken und Schutzmaßnahmen bei der Herstellung, Handhabung, Verwendung und Entsorgung vorgeschlagen.

2.5.2.2. Mikroorganismen

Es wird eine Einstufung gemäß der Richtlinie 2000/54/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. September 2000 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (Siebte Einzelrichtlinie im Sinne von Artikel 16 Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG) [7] vorgelegt. Bei Mikroorganismen, die nicht der Gruppe 1 in dieser Richtlinie angehören, werden die Kunden informiert, damit diese die einschlägigen Schutzmaßnahmen für ihre Arbeitnehmer ergreifen können, wie dies in Artikel 3 Absatz 2 der genannten Richtlinie festgelegt ist.

2.5.2.3. Anforderungen an die Kennzeichnung

Unbeschadet der Bestimmungen über die Kennzeichnung und Verpackung gemäß Artikel 16 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 werden etwaige spezifische Kennzeichnungsanforderungen und gegebenenfalls spezifische Bedingungen für Verwendung und Handhabung (einschließlich bekannter Unverträglichkeiten und Kontraindikationen) sowie Anweisungen für die ordnungsgemäße Verwendung angeführt.

2.6. **Analysemethoden und Referenzproben**

Angaben über die Analysemethoden werden laut den Empfehlungen der ISO zur Normengestaltung (d. h. gemäß der Norm ISO 78-2) gemacht.

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 und der Verordnung (EG) Nr. 378/2005 werden die in diesem Unterabschnitt erwähnten Analysemethoden durch das GRL evaluiert. Das GRL legt der Behörde einen Evaluierungsbericht vor, aus dem ersichtlich ist, ob sich diese Methoden für amtliche Kontrollen des Futtermittelzusatzstoffs eignen, für den der Antrag gestellt wird. Das GRL konzentriert sich bei der Evaluierung auf die in den Unterabschnitten 2.6.1 und 2.6.2 genannten Methoden.

Wenn für den Stoff, für den der Antrag gestellt wird, in der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs [8] eine Rückstandshöchstmenge festgelegt wurde, evaluiert das GRL nicht die in Unterabschnitt 2.6.2 aufgeführten Methoden. Der Antragsteller verfasst Unterabschnitt 2.6.2 nach dem gleichen Verfahren und mit den Angaben und Einzelheiten (einschließlich aktualisierter Informationen) wie für die Vorlage bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMEA) gemäß Anhang V der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 und in Übereinstimmung mit der Veröffentlichung „Notice to Applicants and Guideline“, Band 8 der Reihe „The rules governing medicinal products in the European Union“.

Die unter 2.6.3 aufgeführten Analysemethoden können ebenfalls evaluiert werden, falls das GRL, die Behörde oder die Kommission dies für erforderlich hält.

---

[6] ABl. L 76 vom 22.3.1991, S. 35. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2001/58/EG (ABl. L 212 vom 7.8.2001, S. 24).

[7] ABl. L 262 vom 17.10.2000, S. 21.

[8] ABl. L 224 vom 18.8.1990, S. 1. Verordnung zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 203/2008 (ABl. L 60 vom 5.3.2008, S. 18).

▼B

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 378/2005 übermittelt der Antragsteller dem GRL auf direktem Weg Referenzproben vor der Evaluierung der technischen Unterlagen und Ersatzproben vor dem Ende der Haltbarkeitsdauer.

Die Antragsteller stützen sich auf die ausführlichen Leitlinien des GRL gemäß Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 378/2005.

2.6.1. *Methoden zur Analyse des Wirkstoffs*

Es werden die qualitative(n) und gegebenenfalls die quantitative(n) Analysemethode(n) zur Überprüfung der Einhaltung der vorgesehenen Mindest- oder Höchstdosis genau beschrieben, in der der Wirkstoff/Wirkorganismus bzw. die Wirkstoffe/Wirkorganismen im Zusatzstoff, in Vormischungen, Futtermitteln und gegebenenfalls Wasser enthalten sind.

2.6.1.1. Diese Methoden genügen den Anforderungen, die gemäß Artikel 11 der Verordnung (EG) Nr. 882/2004 für Analysemethoden bei amtlichen Kontrollen gelten. Insbesondere müssen sie zumindest eine der folgenden Anforderungen erfüllen:

— Einhaltung etwaiger einschlägiger Gemeinschaftsvorschriften (z. B. über Analysemethoden);

— Einhaltung international anerkannter Regeln oder Arbeitsvorschriften, zum Beispiel derer, die das Europäische Komitee für Normung (CEN) verabschiedet hat, oder der nach einzelstaatlichem Recht vereinbarten Regeln (z. B. genormte CEN-Methoden);

— Zweckmäßigkeit, die auf der Grundlage wissenschaftlicher Arbeitsvorschriften erreicht und in einem Ringversuch gemäß einer international anerkannten Arbeitsvorschrift über Ringversuche (z. B. nach der Norm ISO 5725 oder IUPAC) validiert wurde oder

— betriebsinterne Validierung gemäß international harmonisierten Leitlinien für die betriebsinterne Validierung von Analysemethoden ([9]) hinsichtlich der in Unterabschnitt 2.6.1.2 erwähnten Kriterien.

2.6.1.2. In der detaillierten Beschreibung der Methode(n) wird auf die entsprechenden Kriterien gemäß Anhang III der Verordnung (EG) Nr. 882/2004 eingegangen.

2.6.1.3. Die Leistungsmerkmale betriebsintern validierter Methoden werden überprüft, indem ein zweites, zugelassenes und unabhängiges Labor die Methoden testet. Die Ergebnisse solcher Tests werden zusammen mit etwaigen anderen Angaben vorgelegt, die für die Anwendung der Methode durch ein Labor für amtliche Kontrollen sprechen. Gehört das zweite Labor gemäß der Verordnung (EG) Nr. 378/2005 zum Verband der das GRL unterstützenden nationalen Referenzlabors, so übermittelt es dem GRL eine Interessenerklärung, sobald das GRL den Antrag erhalten hat, erläutert darin seine Arbeit in Bezug auf den Antrag und beteiligt sich nicht an der Evaluierung dieses Antrags und der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen; dies erfolgt aus Gründen der Unabhängigkeit.

([9]) M. Thompson et al., Harmonized Guidelines For Single-Laboratory Validation Of Methods Of Analysis (Harmonisierter Leitfaden für die Validierung von Analysenmethoden durch Einzellaboratorien) (IUPAC Technical Report), Pure and Applied Chemistry, Vol. 74, No. 5, S. 835-855, 2002.

▼B

2.6.1.4. In seinem Evaluierungsbericht für die Behörde kann das GRL geeignete Kriterien gemäß Anhang III der Verordnung (EG) Nr. 882/2004 auswählen.

2.6.1.5. Die Leistungskriterien in Bezug auf Methoden für bestimmte Gruppen von Stoffen (etwa Enzyme) können in den ausführlichen Leitlinien festgelegt werden, die das GRL nach Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 378/2005 erstellt.

2.6.2. *Analysemethoden zur Ermittlung der Rückstände des Zusatzstoffs oder seiner Metaboliten in Lebensmitteln*

Es werden die qualitative(n) und quantitative(n) Analysemethode(n) zur Bestimmung der Markerrückstände und/oder Metaboliten des Zusatzstoffs in Zielgeweben und tierischen Erzeugnissen genau beschrieben.

2.6.2.1. Diese Methoden genügen den Anforderungen, die gemäß Artikel 11 der Verordnung (EG) Nr. 882/2004 für Analysemethoden bei amtlichen Kontrollen gelten. Insbesondere müssen sie zumindest eine der in Unterabschnitt 2.6.1.1 aufgeführten Anforderungen erfüllen.

2.6.2.2. In der detaillierten Beschreibung der Methode(n) wird auf die entsprechenden Kriterien gemäß Anhang III der Verordnung (EG) Nr. 882/2004 eingegangen und den Anforderungen der Entscheidung 2002/657/EG der Kommission ([10]) Rechnung getragen. Gegebenenfalls werden die Leistungskriterien berücksichtigt, die in Entscheidungen der Kommission über Analysemethoden zum Nachweis bestimmter Stoffe und ihrer Rückstände in lebenden Tieren gemäß der Richtlinie 96/23/EG des Rates geregelt sind.

Die für jede Methode geltende Bestimmungsgrenze (Limit Of Quantification, LOQ) darf nicht mehr als die Hälfte der entsprechenden Rückstandshöchstmenge ausmachen und muss in einem Bereich zwischen der halben und doppelten Rückstandshöchstmenge validiert werden.

2.6.2.3. Die Leistungsmerkmale betriebsintern validierter Methoden werden überprüft, indem ein zweites, zugelassenes und unabhängiges Labor die Methoden testet. Die Ergebnisse solcher Tests werden vorgelegt. Gehört das zweite Labor gemäß der Verordnung (EG) Nr. 378/2005 zum Verband der das GRL unterstützenden nationalen Referenzlabors, so übermittelt es dem GRL eine Interessenerklärung, sobald das GRL den Antrag erhalten hat, erläutert darin seine Arbeit in Bezug auf den Antrag und beteiligt sich nicht an der Evaluierung dieses Antrags und der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen; dies erfolgt aus Gründen der Unabhängigkeit.

2.6.2.4. In seinem Evaluierungsbericht für die Behörde kann das GRL aus den Kriterien in Unterabschnitt 2.6.2.2 geeignete Kriterien auswählen.

2.6.2.5. Die Leistungskriterien in Bezug auf Methoden für bestimmte Gruppen von Stoffen (etwa Enzyme) können in den ausführlichen Leitlinien festgelegt werden, die das GRL nach Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 378/2005 erstellt.

([10]) ABl. L 221 vom 17.8.2002, S. 8. Entscheidung zuletzt geändert durch die Entscheidung 2004/25/EG (ABl. L 6 vom 10.1.2004, S. 38).

▼B

2.6.3. *Analysemethoden zur Identifizierung und Charakterisierung des Zusatzstoffs*

Der Antragsteller beschreibt die Methoden zur Bestimmung der in den Unterabschnitten 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 und 2.4.4 aufgeführten Eigenschaften.

In Übereinstimmung mit Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003, geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 378/2005, können die in diesem Unterabschnitt beschriebenen Methoden ebenfalls evaluiert werden, falls das GRL, die Behörde oder die Kommission dies zur Bewertung des Antrags für erforderlich hält.

Die in diesem Unterabschnitt beschriebenen Methoden sollten nach Möglichkeit international anerkannt sein. Nicht international anerkannte Methoden bedürfen einer vollständigen Erläuterung. In diesen Fällen führen zugelassene unabhängige Labors Untersuchungen durch und dokumentieren diese; hierbei kommen einschlägige Qualitätsstandards (z. B. die in der Richtlinie 2004/10/EG festgelegte GLP oder ISO-Normen) zur Anwendung.

Die Methoden zur Identifizierung und Charakterisierung des Zusatzstoffs genügen den Anforderungen, die gemäß Artikel 11 der Verordnung (EG) Nr. 882/2004 für Analysemethoden bei amtlichen Kontrollen gelten, insbesondere dann, wenn es entsprechende Rechtsvorschriften gibt (z. B. in Bezug auf Verunreinigungen, unerwünschte Stoffe).

3. **ABSCHNITT III: UNTERSUCHUNGEN ZUR SICHERHEIT DES ZUSATZSTOFFS**

In diesem Abschnitt und in den speziellen Anhängen geht es um Untersuchungen, mit denen folgende Punkte bewertet werden sollen:

— die Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten;

— etwaige Risiken aufgrund der Selektion und/oder Übertragung von Antibiotikaresistenz sowie der erhöhten Persistenz und Ausscheidung im Darm vorkommender Krankheitserreger;

— die Risiken für die Verbraucher, die sich aus dem Verzehr von Lebensmitteln ergeben könnten, die aus Tieren gewonnen werden, denen mit dem Zusatzstoff versetzte oder behandelte Futtermittel verfüttert wurden, oder die Risiken für die Verbraucher, die sich aus dem Verzehr von Lebensmitteln ergeben könnten, die Rückstände oder Metaboliten des Zusatzstoffs enthalten;

— die Risiken durch Inhalation oder Schleimhaut-, Augen- bzw. Hautkontakt für Personen, die mit dem Zusatzstoff als solchem bzw. als Bestandteil einer Vormischung oder eines Futtermittels umgehen und

— die Risiken schädlicher Auswirkungen auf die Umwelt durch den Zusatzstoff selbst oder von ihm stammende Stoffe, sei es durch direkte Auswirkung und/oder tierische Ausscheidungen.

3.1. **Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten**

In diesem Unterabschnitt geht es um Untersuchungen, mit denen Folgendes bewertet werden soll:

— die Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Zieltierarten selbst und

— etwaige Risiken aufgrund der Selektion und/oder Übertragung von Antibiotikaresistenz sowie der erhöhten Persistenz und Ausscheidung im Darm vorkommender Krankheitserreger.

▼B

3.1.1. *Untersuchungen zur Toleranz bei den Zieltierarten*

Der Zweck eines Toleranztests ist eine begrenzte Beurteilung der kurzfristigen Toxizität des Zusatzstoffs für die Zieltiere. Ein weiterer Zweck ist auch die Bestimmung einer Sicherheitsspanne, für den Fall, dass der Zusatzstoff in höheren als den empfohlenen Dosen aufgenommen wird. Derartige Toleranztests müssen durchgeführt werden und sollen belegen, dass der Zusatzstoff für jede Zieltierart bzw. –kategorie sicher ist, für die der Antrag gestellt wird. In manchen Fällen ist es zulässig, bestimmte Teile des Toleranztests in eine der Wirksamkeitsstudien einfließen zu lassen, sofern die für die Toleranztests geltenden Anforderungen (nachfolgend aufgeführt) erfüllt sind. Alle in diesem Abschnitt beschriebenen Untersuchungen müssen sich auf den in Abschnitt II erläuterten Zusatzstoff beziehen.

3.1.1.1. Für die Durchführung eines Toleranztests sind mindestens drei Tiergruppen erforderlich:

— eine Gruppe, der der Zusatzstoff nicht verabreicht wurde;

— eine Gruppe, der die empfohlene Höchstdosis verabreicht wurde und

— eine Versuchsgruppe, der ein Mehrfaches der empfohlenen Höchstdosis verabreicht wurde.

Der Versuchsgruppe wird im Allgemeinen das Zehnfache der empfohlenen Höchstdosis verabreicht. Die Versuchstiere werden routinemäßig auf visuelle Anzeichen klinischer Wirkungen untersucht; ferner werden die Leistungsmerkmale, gegebenenfalls die Qualität des Produkts, die Hämatologie und Blutchemie sowie andere Parameter beobachtet, die wahrscheinlich in Zusammenhang mit den biologischen Eigenschaften des Zusatzstoffs stehen. Wichtige Endpunkte, die aus toxikologischen Untersuchungen an Versuchstieren bekannt sind, werden berücksichtigt. In diesem Unterabschnitt werden auch etwaige schädliche Auswirkungen erwähnt, die im Zuge von Wirksamkeitsstudien festgestellt wurden. Unerklärliche Todesfälle im Rahmen der Toleranztests werden durch Obduktion und gegebenenfalls histologisch untersucht.

Wenn nachgewiesen werden kann, dass das Hundertfache der empfohlenen Höchstdosis toleriert wird, ist keine Untersuchung der Hämatologie und Blutchemie notwendig. Wird der Zusatzstoff nur in einer Menge unterhalb des Zehnfachen der empfohlenen Höchstdosis toleriert, so wird die Untersuchung derart konzipiert, dass eine Sicherheitsspanne für den Zusatzstoff berechnet werden kann; darüber hinaus werden (mittels Obduktion, gegebenenfalls anhand histologischer und anderer geeigneter Kriterien) zusätzliche Endpunkte vorgesehen.

Für manche Zusatzstoffe ist je nach Toxizität und Stoffwechsel oder Verwendung die Durchführung von Toleranztests nicht erforderlich.

Bei der Auswahl des Versuchsdesigns muss für eine ausreichende statistische Aussagekraft gesorgt werden.

3.1.1.2. Dauer von Toleranztests

Tabelle 1

Dauer von Toleranztests: Schweine

Zieltiere	Dauer der Tests	Merkmal der Zieltiere
Saugferkel	14 Tage	Vorzugsweise ab dem 14. Lebenstag bis zum Absetzen
Ferkel (abgesetzt)	42 Tage	Bis 42 Tage nach dem Absetzen

▼B

Zieltiere	Dauer der Tests	Merkmal der Zieltiere
Mastschweine	42 Tage	Anfangsgewicht ≤35 kg
Zuchtsauen	Ein Reproduktionszyklus	Von der Besamung bis zum Ende der Absetzperiode

Bezieht sich der Antrag auf Saugferkel und abgesetzte Ferkel, wird eine Testkombination (14 Tage bei Saugferkeln und 28 Tage bei abgesetzten Ferkeln) als ausreichend erachtet. Wurde die Toleranz bei abgesetzten Ferkeln bereits nachgewiesen, ist kein gesonderter Test an Mastschweinen erforderlich.

Tabelle 2

Dauer von Toleranztests: Geflügel

Zieltiere	Dauer der Tests	Merkmal der Zieltiere
Masthühner/Junghennen	35 Tage	Nach dem Schlupf
Legehennen	56 Tage	Vorzugsweise während des ersten Drittels der Legeperiode
Masttruthühner	42 Tage	Nach dem Schlupf

Daten über die Toleranz bei Masthühnern oder Masttruthühnern können als Nachweis für Hühner oder Truthühner verwendet werden, die zu Lege- oder Zuchtzwecken aufgezogen werden.

Tabelle 3

Dauer von Toleranztests: Rinder

Zieltiere	Dauer der Tests	Merkmal der Zieltiere
Mastkälber	28 Tage	Anfangsgewicht ≤70 kg
Aufzuchtkälber Mast- oder Zuchtrinder	42 Tage	
Milchkühe	56 Tage	

Bezieht sich der Antrag auf Aufzuchtkälber und Zuchtrinder, wird eine Testkombination (Testzeitraum von jeweils 28 Tagen) als ausreichend erachtet.

Tabelle 4

Dauer von Toleranztests: Schafe

Zieltiere	Dauer der Tests	Merkmal der Zieltiere
Aufzuchtlämmer und Mastlämmer	28 Tage	

Tabelle 5

Dauer von Toleranztests: Salmonidae und andere Fische

Zieltiere	Dauer der Tests	Merkmal der Zieltiere
Lachse und Forellen	90 Tage	

▼B

Als Alternative zu einer Versuchsdauer von 90 Tagen könnte eine Untersuchung durchgeführt werden, bei der die Fische ihr Anfangsgewicht zu Beginn des Tests zumindest verdoppeln.

Ist der Zusatzstoff nur für die Verwendung in Zuchtbeständen bestimmt, werden die Toleranztests möglichst kurz vor oder nach der Laichzeit durchgeführt. Die Toleranztests dauern 90 Tage; besonderes Augenmerk wird auf das Überleben und die Qualität des Laichs gelegt.

Tabelle 6

Dauer von Toleranztests: Heimtiere und sonstige nicht der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere

Zieltiere	Dauer der Tests	Merkmal der Zieltiere
Hunde und Katzen	28 Tage	

Tabelle 7

Dauer von Toleranztests: Kaninchen

Zieltiere	Dauer der Tests	Merkmal der Zieltiere
Mastkaninchen	28 Tage	
Weibliche Zuchtkaninchen	Ein Reproduktionszyklus	Von der Besamung bis zum Ende der Absetzperiode

Bezieht sich der Antrag auf Saug- und Jungkaninchen, wird eine Dauer von 49 Tagen (beginnend eine Woche nach der Geburt) als ausreichend erachtet; der Test muss an den weiblichen Kaninchen bis zum Absetzen durchgeführt werden.

Wird ein Futtermittel für eine bestimmte Dauer verabreicht, die kürzer ist als die, die sich aus der Definition der Tierkategorie ergibt, erfolgt dies entsprechend den vorgesehenen Verwendungsbedingungen. Allerdings darf der Beobachtungszeitraum nicht kürzer als 28 Tage sein, wobei der einschlägige Endpunkt (z. B. bei Zuchtsauen die Anzahl der lebend geborenen Ferkel unter Beachtung der Trächtigkeitsdauer, oder die Anzahl und das Gewicht der abgesetzten Ferkel unter Berücksichtigung der Laktationsperiode) in die Beobachtung einzubeziehen ist.

3.1.1.3. Versuchsbedingungen

Über jeden einzelnen Test wird ein Bericht vorgelegt, der Angaben zu allen Versuchsgruppen enthält. Das Versuchsprotokoll wird sorgfältig angefertigt und enthält insbesondere folgende Angaben:

1. Bestand: Ort und Größe; Fütterungs- und Aufzuchtbedingungen, Fütterungsmethoden; bei Wassertieren: Größe und Anzahl der Tanks oder Becken im Betrieb, Lichtbedingungen und Wasserqualität einschließlich Wassertemperatur und Salzgehalt;

2. Tiere: Tierart (bei Wassertieren, die für den menschlichen Verzehr bestimmt sind, erfolgt die Identifizierung anhand der umgangssprachlichen Bezeichnung, der in Klammern der binominale lateinische Name beigefügt wird), Rasse, Alter (bei Wassertieren Größe), Geschlecht, Identifizierungsverfahren, physiologisches Stadium und allgemeiner Gesundheitszustand;

▼B

3. Datum und genaue Dauer der Untersuchungen; Datum und Art der durchgeführten Untersuchungen;

4. Ernährung: Beschreibung der Herstellung sowie der quantitativen Zusammensetzung des Futtermittels bzw. der Futtermittel hinsichtlich der Zutaten, der relevanten Nährstoffe (analysierte Gehalte) und der Energie; Aufzeichnungen über die Futteraufnahme;

5. Konzentration des Wirkstoffs/Wirkorganismus bzw. der Wirkstoffe/Wirkorganismen (und gegebenenfalls der verwendeten Vergleichssubstanzen) im Futtermittel: diese wird mittels einer Kontrollanalyse unter Anwendung geeigneter anerkannter Methoden ermittelt: Chargennummer(n);

6. Anzahl der Versuchs- und Kontrollgruppen, Anzahl der Tiere in jeder Gruppe: Die Zahl der Versuchstiere muss eine statistische Analyse ermöglichen. Es sollte angegeben werden, nach welchen Verfahren die statistische Auswertung vorgenommen wurde. Im Bericht werden alle beteiligten Tiere und/oder Versuchseinheiten angegeben. Fälle, die sich aufgrund mangelnder oder verloren gegangener Daten nicht bewerten lassen, werden einschließlich ihrer Verteilung innerhalb der Tiergruppen aufgeführt;

7. Zeitpunkt des Auftretens und Prävalenz etwaiger unerwünschter Folgen der Behandlung bei Einzeltieren oder Tiergruppen: dies muss (mit genaueren Informationen zum Beobachtungsprogramm der Untersuchung) angegeben werden und

8. möglicherweise erforderliche therapeutische bzw. präventive Behandlungen: diese weisen keine Wechselwirkungen mit der vorgesehenen Wirkungsweise des Zusatzstoffs auf und werden einzeln dokumentiert.

3.1.2. *Untersuchungen in Bezug auf Mikroorganismen*

Es werden die Ergebnisse von Untersuchungen vorgelegt, mit denen die Fähigkeit des Zusatzstoffs ermittelt wird, eine Kreuzresistenz gegenüber in der Human- oder Veterinärmedizin verwendeten Antibiotika zu erzeugen, in der Zieltierart unter Feldbedingungen resistente Bakterienstämme zu selektieren, eine Wirkung auf opportunistische Pathogene im Verdauungstrakt hervorzurufen oder ihre Ausscheidung oder die zoonotischer Mikroorganismen zu bewirken.

Besitzen der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in der mit dem Futtermittel verabreichten Konzentration antimikrobielle Eigenschaften, so wird anhand von Standardverfahren die minimale Hemmkonzentration (MHK) im Hinblick auf relevante Bakterienarten bestimmt. Lässt sich eine einschlägige antimikrobielle Eigenschaft nachweisen, wird die Fähigkeit des Zusatzstoffs bestimmt, in *vitro* und in der Zieltierart resistente Bakterienstämme zu selektieren, sowie die Fähigkeit, eine Kreuzresistenz gegenüber einschlägigen Antibiotika zu erzeugen ([11]).

Bei mikrobiellen Zusatzstoffen sowie bei sonstigen Zusatzstoffen, die voraussichtlich Auswirkungen auf die Mikroflora im Darm haben, werden Tests mit der empfohlenen Dosis durchgeführt. Mit diesen Untersuchungen wird belegt, dass die Verwendung des Zusatzstoffs keine Bedingungen schafft, die die übermäßige Vermehrung und die Ausscheidung möglicherweise pathogener Mikroorganismen fördern.

Die Wahl der zu beobachtenden Mikroorganismen hängt von der Zieltierart ab; relevante zoonotische Arten von Mikroorganismen werden einbezogen, unabhängig davon, ob sie bei den Zieltieren Symptome hervorrufen oder nicht.

([11]) Eine nicht abschließende Liste ist verfügbar unter www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html.

▼B

3.2. **Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher**

Ziel ist die Beurteilung der Sicherheit des Zusatzstoffs für die Verbraucher und der Nachweis möglicher Rückstände des Zusatzstoffs selbst oder seiner Metaboliten in Lebensmitteln, die aus Tieren gewonnen werden, denen ein mit dem Zusatzstoff versetztes oder behandeltes Futtermittel oder entsprechendes Wasser verabreicht wurde.

3.2.1. *Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen*

Die Ermittlung der Pharmakokinetik des Zusatzstoffs in der Zieltierart ist ein bedeutender Schritt bei der Identifizierung und Quantifizierung der Rückstände in den essbaren Geweben oder essbaren Produkten, die von Tieren gewonnen werden, denen ein den Zusatzstoff enthaltendes Futtermittel oder entsprechendes Wasser verabreicht wurde. Untersuchungen zu Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung der Substanz (und ihrer Metaboliten) müssen vorgelegt werden.

Die Untersuchungen müssen anhand auf internationaler Ebene validierter Testmethoden, in Übereinstimmung mit dem Gemeinschaftsrecht oder mit den OECD-Leitlinien über Methoden und entsprechend den Grundsätzen der GLP durchgeführt werden. Bei den Untersuchungen werden die Gemeinschaftsvorschriften über den Tierschutz eingehalten; die Untersuchungen werden nur wiederholt, wenn dies erforderlich ist.

Bei Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen am Zieltier bzw. an den Zieltieren wird der Wirkstoff in das Futtermittel eingebracht (d. h., nicht durch Zwangsfütterung verabreicht, es sei denn, dies wird hinreichend begründet).

Die Struktur der Metaboliten, die mehr als 10 % des Gesamtrückstands in essbaren Geweben und Produkten bzw. mehr als 20 % des Gesamtrückstands in den Exkrementen ausmachen, wird identifiziert. Bestehen hinsichtlich der Pharmakokinetik des Wirkstoffs toxikologische Bedenken, so werden auch Metaboliten mit Werten unterhalb der oben genannten Grenzen identifiziert.

Untersuchungen zur Kinetik der Rückstände bilden die Grundlage für die Berechnung der Exposition der Verbraucher und erforderlichenfalls für die Festlegung von Wartezeit und MRL. Es wird ein Markerrückstand vorgeschlagen.

Für manche Zusatzstoffe können je nach Art und Verwendung Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen entfallen.

3.2.1.1. Untersuchungen zum Stoffwechsel

Zweck der Untersuchungen zum Stoffwechsel ist die Beurteilung von Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung des Zusatzstoffs bei der Zieltierart.

Folgende Untersuchungen werden verlangt:

1. Untersuchung zum metabolischen Gleichgewicht nach Verabreichung einer Einzeldosis des Wirkstoffs in Höhe der vorgesehenen Dosierung (Gesamtmenge entspricht der täglichen Dosis) sowie gegebenenfalls einer Mehrfachdosis (wenn gerechtfertigt) zwecks Bewertung der ungefähren Resorptionsgeschwindigkeit und der resorbierten Menge, der Verteilung (Plasma/Blut) und der Ausscheidung (Urin, Galle, Fäzes, Milch oder Eier, Galle, Ausatemluft, Ausscheidung über Kiemen) bei männlichen und weiblichen Tieren und

▼B

2. Erstellung des metabolischen Profils, Identifizierung von Metaboliten in Exkrementen und Geweben sowie Ermittlung der Verteilung in Geweben und Produkten, nachdem den Tieren bis zum Erreichen des durch Plasma-Werte angezeigten Fließgleichgewichts (metabolischen Gleichgewichts) nacheinander mehrere Dosen der markierten Verbindung verabreicht wurden. Die verabreichte Dosis entspricht der vorgesehenen Höchstdosis und wird in das Futtermittel eingebracht.

3.2.1.2. Untersuchungen zu den Rückständen

Gegenstand der Untersuchung sind Menge und Art nicht extrahierbarer Rückstände in essbaren Geweben oder Produkten.

Rückstandsuntersuchungen sind für alle Stoffe erforderlich, für die Untersuchungen zum Stoffwechsel nötig sind.

Ist der Stoff ein natürlicher Bestandteil von Körperflüssigkeiten oder -geweben oder kommt er von Natur aus in großen Mengen in Lebensmitteln oder Futtermitteln vor, beschränkt sich die Notwendigkeit von Rückstanduntersuchungen auf den Vergleich der Mengen in Geweben/Produkten einer Gruppe, welcher der Zusatzstoff nicht verabreicht wurde, und einer Gruppe, der die vorgesehene Höchstdosis verabreicht wurde.

Im Fall von Haupttierarten werden bei der Untersuchung gleichzeitig der toxikologisch relevante Gesamtrückstand bewertet und der Markerrückstand des Wirkstoffs in essbaren Geweben (Leber, Niere, Muskel, Haut, Haut/Fett) und essbaren Produkten (Milch, Eier und Honig) identifiziert. Beim Markerrückstand handelt es sich um einen für die Untersuchung ausgewählten Rückstand, dessen Konzentration in einem bekannten Verhältnis zum toxikologisch relevanten Gesamtrückstand in den Geweben steht. Die Untersuchungen belegen ferner, inwieweit die Rückstände in den Geweben oder Produkten verbleiben, sodass eine angemessene Wartezeit festgelegt werden kann.

Für die Bestimmung der Wartezeit werden folgende Mindestanzahlen von Tieren und/oder Produkten empfohlen, von denen zu jedem Zeitpunkt Proben genommen werden:

— Essbare Gewebe:

  — Rinder, Schafe, Schweine und Nebentierarten: vier;

  — Geflügel: sechs;

  — Salmonidae und andere Fische: zehn.

— Produkte:

  — Milch: acht Proben je Zeitpunkt;

  — Eier: zehn je Zeitpunkt;

  — Honig: acht Proben je Zeitpunkt.

Es wird auf eine geeignete Geschlechterverteilung geachtet.

Die Messung der Rückstände erfolgt vor Beginn der Wartezeit (bei Fließgleichgewicht) und zu mindestens drei anderen Zeitpunkten.

Es wird ein Markerrückstand vorgeschlagen.

Untersuchungen zur Resorption, Verteilung und Ausscheidung sowie zur Identifizierung der wichtigsten Metaboliten müssen an der Versuchstierart mit dem niedrigsten NOAEL-Wert (NOAEL: No-Observed-Adverse-Effect-Level) oder ansonsten an Ratten (beide Geschlechter) durchgeführt werden. Möglicherweise sind zusätzliche Untersuchungen zu bestimmten Metaboliten erforderlich, die von der Zieltierart produziert und nicht in nennenswerter Menge von der Versuchstierart gebildet werden.

▼B

3.2.1.3. Untersuchungen zu Stoffwechsel und Ausscheidung

Es wird eine Untersuchung zum Stoffwechsel durchgeführt, bei der es um das metabolische Gleichgewicht, das metabolische Profil und die Identifizierung der wichtigsten Metaboliten in Urin und Fäzes geht. Tritt bei einer anderen Versuchstierart ein bedeutender Unterschied zur Sensibilität der Ratte zutage, sind zusätzliche Informationen erforderlich.

3.2.1.4. Bioverfügbarkeit der Rückstände

Bei der Bewertung der Risiken für die Verbraucher aufgrund gebundener Rückstände in tierischen Erzeugnissen kann ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor berücksichtigt werden, der auf der Bestimmung der Bioverfügbarkeit der Rückstände unter Einsatz geeigneter Versuchstiere und anerkannter Verfahren beruht.

3.2.2. *Toxikologische Untersuchungen*

Die Sicherheit des Zusatzstoffs wird auf der Grundlage toxikologischer Untersuchungen bewertet, die in *vitro* und in *vivo* an Versuchstieren vorgenommen werden. Hierbei wird im Allgemeinen Folgendes gemessen:

1. akute Toxizität;

2. Genotoxizität (Mutagenität, Klastogenität);

3. subchronische orale Toxizität;

4. chronische orale Toxizität/Karzinogenität;

5. Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität und

6. Sonstiges.

Falls ein Grund zur Besorgnis vorliegt, werden weitere Untersuchungen durchgeführt, die für die Bewertung der Sicherheit des Wirkstoffs und seiner Rückstände nötig sind und zusätzliche Informationen liefern.

Ausgehend von den Ergebnissen dieser Untersuchungen muss für toxikologische Zwecke ein NOAEL-Wert ermittelt werden.

Möglicherweise sind Untersuchungen zu bestimmten Metaboliten erforderlich, die von der Zieltierart produziert und nicht in nennenswerter Menge von der Versuchstierart gebildet werden. Sind die Ergebnisse von Untersuchungen zum Stoffwechsel beim Menschen verfügbar, werden die betreffenden Daten bei der Entscheidung über die Art etwaiger zusätzlicher Untersuchungen in Betracht gezogen.

Gegenstand toxikologischer Untersuchungen muss der Wirkstoff sein. Ist der Wirkstoff in einem Fermentationsprodukt vorhanden, wird dieses untersucht. Das getestete Fermentationsprodukt muss mit demjenigen identisch sein, welches in dem in Verkehr zu bringenden Erzeugnis verwendet werden soll.

Die Untersuchungen müssen anhand auf internationaler Ebene validierter Testmethoden, in Übereinstimmung mit dem Gemeinschaftsrecht oder mit den OECD-Leitlinien über Methoden und entsprechend den Grundsätzen der GLP durchgeführt werden. Bei den Untersuchungen unter Verwendung von Versuchstieren werden die Gemeinschaftsvorschriften über den Tierschutz eingehalten; die Untersuchungen werden nur wiederholt, wenn dies erforderlich ist.

3.2.2.1. Untersuchungen zur akuten Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität sind erforderlich, um die Toxizität des Stoffs einzustufen und grob zu beschreiben.

▼B

Untersuchungen zur akuten Toxizität werden an mindestens zwei Säugerarten durchgeführt. Gegebenenfalls kann eine Versuchstierart durch die jeweilige Zieltierart ersetzt werden.

Es ist nicht erforderlich, die LD_{50} exakt zu bestimmen, eine ungefähre Bestimmung der niedrigsten letalen Dosis wird als ausreichend erachtet. Die Höchstdosis soll 2 000 mg pro kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Damit die Anzahl und das Leiden der eingesetzten Tiere verringert werden, werden laufend neue Arbeitsvorschriften für Untersuchungen zur akuten Toxizität ausgearbeitet. Nach diesen neuen Arbeitsvorschriften durchgeführte Untersuchungen werden akzeptiert, wenn sie ordnungsgemäß validiert sind.

Die OECD-Leitlinien 402 (Acute Dermal Toxicity), 420 (Acute Oral Toxicity — Fixed Dose Method), 423 (Acute Oral Toxicity — Acute Toxic Class Method) und 425 (Acute Oral Toxicity — Up-and-Down Procedure) sollten eingehalten werden.

3.2.2.2. 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 verschiedener Genotoxizitätstests durchgeführt werden. Gegebenenfalls werden die Tests ohne und mit Metabolisierung in Säugetieren durchgeführt; die Eignung des Testsystems für das Testmaterial ist zu berücksichtigen.

Die wichtigsten Tests sind die Folgenden:

1. Auslösung von Genmutationen in Bakterien und/oder Säugetierzellen (vorzugsweise mittels des Maus-Lymphoma-Thymidinkinase-Test);

2. Auslösung von Chromosomen-Mutationen in Säugetierzellen und

3. *In-vivo*-Test an Säugerarten.

Je nach Testergebnis und unter Berücksichtigung des gesamten Toxizitätsprofils des Stoffs sowie seiner vorgesehenen Verwendung sind gegebenenfalls zusätzliche Untersuchungen nötig.

Die Verfahren sollten einer der folgenden OECD-Leitlinien sowie sonstigen einschlägigen OECD-Leitlinien für *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests entsprechen: 471 (*Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Test), 472 (*Escherichia coli* Reverse Mutation Test), 473 (In *vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test), 474 (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test), 475 (Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test), 476 (In *vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test) oder 482 (Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells in *vitro*).

3.2.2.3. Untersuchungen zur subchronischen oralen Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Zur Ermittlung der subchronischen Toxizität des Wirkstoffs muss mindestens eine Untersuchung an einer Nagetierart durchgeführt werden, die sich über mindestens 90 Tage erstreckt. Falls dies für erforderlich gehalten wird, muss eine zweite Untersuchung an einer Art vorgenommen werden, die nicht zu den Nagetieren gehört. Hierbei muss der zu testende Wirkstoff in mindestens drei Dosen oral verabreicht werden, und zwar den Versuchstieren und einer Kontrollgruppe, damit eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt werden kann. Normalerweise sollte zu erwarten sein, dass die Höchstdosis schädliche Wirkungen zur Folge hat. Bei der niedrigsten Dosis dürfte nicht zu erwarten sein, dass Anzeichen von Toxizität auftreten.

▼B

Die bei diesen Tests genutzten Verfahren sollten der OECD-Leitlinie 408 (Nagetiere) oder 409 (andere Tiere als Nagetiere) entsprechen.

3.2.2.4. Untersuchungen zur chronischen oralen Toxizität (einschließlich Untersuchungen zur Kanzerogenität)

Zur Ermittlung der chronischen Toxizität und der Kanzerogenität muss eine Untersuchung zur chronischen oralen Toxizität an mindestens einer Tierart durchgeführt werden, die sich über mindestens zwölf Monate erstreckt. Eingesetzt wird die Tierart, die auf der Grundlage aller verfügbaren wissenschaftlichen Daten, einschließlich der Ergebnisse der 90-Tage-Studie, am besten geeignet ist. Üblicherweise werden Ratten eingesetzt. Ist eine zweite Untersuchung erforderlich, wird diese an einer Säugerart vorgenommen, die eine Nagetierart sein kann, aber nicht sein muss. Hierbei muss der zu testende Wirkstoff in mindestens drei Dosen oral verabreicht werden, und zwar den Versuchstieren und einer Kontrollgruppe, damit eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt werden kann.

Soll die Untersuchung zur chronischen Toxizität mit einer Untersuchung zur Kanzerogenität gekoppelt werden, verlängert sich die Dauer bei Mäusen und Hamstern auf 18 Monate, bei Ratten auf 24 Monate.

Untersuchungen zur Kanzerogenität können entfallen, wenn der Wirkstoff und seine Metaboliten

1. bei den Genotoxizitätstests stets negative Ergebnisse liefern;

2. nicht strukturell mit bekannten Karzinogenen verwandt sind und

3. in den Untersuchungen zur chronischen Toxizität keinerlei Wirkung zeigen, die Hinweise auf potenzielle (Prä-)Neoplasien liefern.

Die bei diesen Tests genutzten Verfahren sollten der OECD-Leitlinie 452 (Chronic Toxicity Studies) oder 453 (Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies) entsprechen.

3.2.2.5. Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (einschließlich Untersuchungen zur pränatalen Entwicklungstoxizität)

Zur Ermittlung einer möglichen Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfähigkeit oder nachteiliger Folgen für die Nachkommenschaft, die sich aus der Verabreichung des Wirkstoffs ergeben, muss die Fortpflanzungsfähigkeit überprüft werden durch

1. eine Untersuchung zur Zwei-Generationen-Reproduktionstoxizität und

2. eine Untersuchung zur pränatalen Entwicklungstoxizität (Teratogenität).

Bei neuartigen Untersuchungen können andere validierte Methoden eingesetzt werden, die den Einsatz von Tieren verringern.

3.2.2.5.1. Untersuchung zur Zwei-Generationen-Reproduktionstoxizität

Es müssen Untersuchungen zur Fortpflanzungsfähigkeit an mindestens einer Tierart, üblicherweise einer Nagetierart, durchgeführt werden, die sich über mindestens zwei Generationen von Nachkommen (F1, F2) erstrecken; sie können mit einer Teratogenitätsstudie kombiniert werden. Der zu prüfende Stoff wird den männlichen und weiblichen Versuchstieren oral zu einem angemessenen Zeitpunkt vor der Paarung verabreicht. Die Verabreichung wird bis zum Absetzen der F2-Generation fortgesetzt.

▼B

Fruchtbarkeit, Trächtigkeit, Geburt, Verhalten des Muttertiers, Säugen, Wachstum und Entwicklung der F1-Generation von der Befruchtung bis zur Geschlechtsreife sowie die Entwicklung der F2-Generation bis zum Absetzen müssen sorgfältig beobachtet und dokumentiert werden. Die bei Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität genutzten Verfahren sollten der OECD-Leitlinie 416 entsprechen.

3.2.2.5.2. Untersuchung zur pränatalen Entwicklungstoxizität (Untersuchung zur Teratogenität)

Das Ziel besteht darin, etwaige schädliche Wirkungen festzustellen, die sich ab der Implantation während der gesamten Trächtigkeitsdauer aus der Exposition für das trächtige weibliche Tier und die Entwicklung des Embryos und des Fetus ergeben. Zu derartigen Wirkungen gehören eine erhöhte Toxizität beim trächtigen weiblichen Tier, der Tod des Embryo oder des Fetus, ein verändertes Wachstum des Fetus und strukturelle Anomalien sowie Anomalien beim Fetus.

Für die erste Untersuchung sind üblicherweise Ratten die Tierart der Wahl. Ist das Ergebnis hinsichtlich der Teratogenität negativ oder nicht eindeutig, so wird an einer zweiten Tierart, vorzugsweise an Kaninchen, eine weitere Untersuchung zur Entwicklungstoxizität vorgenommen. Ist das Ergebnis der Untersuchung an Ratten hinsichtlich der Teratogenität positiv, so ist eine Untersuchung an einer zweiten Tierart nicht erforderlich, es sei denn, die Prüfung der Ergebnisse sämtlicher wichtiger Untersuchungen ergibt, dass der ADI-Wert auf der Teratogenität bei Ratten beruhen würde. In diesem Fall wäre eine Untersuchung an einer zweiten Tierart nötig, mit der die für diesen Endpunkt empfindlichste Tierart ermittelt wird. Die bei den Tests genutzten Verfahren sollten der OECD-Leitlinie 414 entsprechen.

3.2.2.6. Sonstige besondere toxikologische und pharmakologische Untersuchungen

Falls ein Grund zur Besorgnis vorliegt, werden weitere Untersuchungen durchgeführt, die für die Bewertung der Sicherheit des Wirkstoffs und seiner Rückstände zweckdienlich sind und zusätzliche Informationen liefern. Bei derartigen Untersuchungen können etwa pharmakologische Wirkungen, Wirkungen bei Jungtieren (Tieren vor der Geschlechtsreife), die Immuntoxizität oder Neurotoxizität ermittelt werden.

3.2.2.7. Bestimmung des No-Observed-Effect-Level (NOAEL)

Der NOAEL-Wert beruht im Allgemeinen auf toxikologischen Wirkungen, jedoch sind pharmakologische Wirkungen gegebenenfalls besser als Grundlage geeignet.

Der niedrigste NOAEL-Wert wird ausgewählt. Bei der Ermittlung des niedrigsten NOAEL-Werts, ausgedrückt in mg pro kg Körpergewicht pro Tag, werden sämtliche Ergebnisse aus den vorangegangenen Unterabschnitten und alle sonstigen einschlägigen veröffentlichten Daten (einschließlich etwaiger einschlägiger Informationen über die Wirkung des Wirkstoffs beim Menschen) sowie gegebenenfalls Informationen über chemische Stoffe mit einer sehr ähnlichen chemischen Struktur berücksichtigt.

3.2.3. *Bewertung der Sicherheit für die Verbraucher*

Die Bewertung der Sicherheit für die Verbraucher erfolgt anhand eines Vergleichs der festgelegten ADI mit der berechneten theoretischen Menge des Zusatzstoffs oder seiner Metaboliten, die die Verbraucher mit Lebensmitteln aufnehmen. Im Fall von Vitaminen und Spurenelementen kann statt des ADI-Werts der UL-Wert (Tolerable Upper Intake Level) verwendet werden.

▼B

3.2.3.1. Vorschlag für die tolerierbare tägliche Aufnahme (ADI) des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe

Die ADI (ausgedrückt in mg des Zusatzstoffs oder der von ihm abgeleiteten Stoffe pro Person und Tag) wird hergeleitet, indem man den niedrigsten NOAEL-Wert durch einen geeigneten Sicherheitsfaktor teilt und mit dem durchschnittlichen menschlichen Körpergewicht von 60 kg multipliziert.

Wenn es erforderlich ist, sollte eine ADI vorgeschlagen werden. Im Fall geringer Toxizität bei Tierversuchen kann in Bezug auf die ADI „nicht angegeben“ eingetragen werden. Eine ADI wird nicht vorgeschlagen, wenn der Stoff Eigenschaften aufweist, die auf den Menschen genotoxisch oder kanzerogen wirken.

Voraussetzung für die Festlegung einer ADI ist, dass die Pharmakokinetik des Wirkstoffs bei den Ziel- und Versuchstieren ähnlich ist (siehe 3.2.1.4 „Bioverfügbarkeit der Rückstände“); dies stellt sicher, dass die Verbraucher gegenüber denselben Rückständen exponiert sind wie die Versuchstiere, die bei toxikologischen Untersuchungen zum Einsatz kommen. Ist keine Ähnlichkeit gegeben, kann mittels zusätzlicher Untersuchungen an einer zweiten Versuchstierart oder anhand der für die Zieltierart typischen Metaboliten trotzdem eine ADI definiert werden.

Bei der Wahl des Sicherheitsfaktors für die Festlegung der ADI eines bestimmten Zusatzstoffs wird Folgendes beachtet: die Art der biologischen Wirkung und die Qualität der Daten, anhand deren der NOAEL-Wert bestimmt wurde; die Bedeutung dieser Wirkung für den Menschen und die Reversibilität der Wirkung; etwaige bekannte unmittelbare Wirkungen der Rückstände beim Menschen.

Bei der Berechnung der ADI wird ein Sicherheitsfaktor von mindestens 100 angewendet (falls eine vollständige Reihe toxikologischer Untersuchungen vorgenommen wurde). Liegen Humandaten zum Wirkstoff vor, so kann ein niedrigerer Sicherheitsfaktor akzeptiert werden. Höhere Sicherheitsfaktoren können angewendet werden, wenn einer zusätzlichen Unsicherheit bei den Daten Rechnung getragen werden soll oder wenn der NOAEL-Wert auf der Grundlage eines besonders entscheidenden Endpunkts, wie etwa der Teratogenität, festgelegt wurde.

3.2.3.2. Zulässige Höchstdosis (Tolerable Upper Intake Level, UL)

Bei manchen Zusatzstoffen ist unter Umständen der UL-Wert besser als Grundlage der Sicherheitsbewertung geeignet; die UL ist die Höchstmenge der gesamten chronischen täglichen Aufnahme eines Nährstoffs (alle Quellen), für den es (laut nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Gremien) als unwahrscheinlich gilt, dass er ein Risiko schädlicher Auswirkungen auf die Gesundheit der Verbraucher oder bestimmter Verbrauchergruppen darstellt.

Das Dossier enthält Daten, die belegen, dass die UL, unter Beachtung aller möglichen Quellen des Nährstoffs, durch die Verwendung des Zusatzstoffs nicht überschritten werden kann.

Sind die entsprechenden Rückstandsmengen des ernährungsphysiologischen Zusatzstoffs oder seines Metaboliten bzw. seiner Metaboliten in tierischen Erzeugnissen höher als der bei diesen Erzeugnissen als normal angesehene oder erwartete Wert, ist deutlich darauf hinzuweisen.

3.2.3.3. Exposition der Verbraucher

Die Gesamtmenge des Zusatzstoffs und/oder seiner Metaboliten, die die Verbraucher aus allen Quellen aufnehmen, liegt unter der ADI oder UL.

▼B

Die Berechnung der theoretischen Aufnahme durch Lebensmittel tierischen Ursprungs soll unter Berücksichtigung der Konzentration (Gesamtrückstand ausgedrückt durch das arithmetische Mittel und höchster Einzelwert), welche in den Geweben und Produkten nach Anwendungsende gemessen wird, erfolgen. Zusätzlich werden bei Bedarf die Werte für den täglichen menschlichen Verzehr von Lebensmitteln unter Berücksichtigung unterschiedlicher Wartezeiten, ausgehend vom ungünstigsten Fall (worst case scenario) bestimmt.

Bei Zusatzstoffen, die für mehrere Tierarten bestimmt sind, wird die Exposition durch Gewebe für Säugetiere, Vögel und Fische getrennt berechnet und anschließend der höchste Wert genommen. Gegebenenfalls wird diesem Wert die Exposition durch Milch und Eier hinzugerechnet. Wird ein Zusatzstoff etwa Säugetieren in der Laktationsperiode und Legegeflügel verabreicht, werden die jeweiligen Höchstwerte in Bezug auf essbares Gewebe zu denen für den Verzehr von Milch und Eiern dazugezählt. Wird ein Zusatzstoff Fischen, Säugetieren in der Laktationsperiode und Legegeflügel verabreicht, werden die jeweiligen Höchstwerte in Bezug auf essbares Gewebe zu denen für den Verzehr von Milch und Eiern dazugezählt. Andere Kombinationen werden in der gleichen Art und Weise vorgesehen.

Unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei ernährungsphysiologischen und sensorischen Zusatzstoffen oder Zusatzstoffen, die für Nebentierarten bestimmt sind) kann es angezeigt sein, in der Folge die Bewertung der Exposition des Menschen anhand realistischerer Zahlen zum Verzehr zu präzisieren, wobei jedoch die konservativste Berechnung beibehalten wird. Wo möglich, stützt sich diese Berechnung auf Daten, die die Europäische Gemeinschaft betreffen.

Tabelle 1

Theoretischer täglicher menschlicher Verzehr (in g Gewebe oder Produkt)

	Säugetiere	Vögel	Fische	Sonstige
Muskel	300	300	300 (*)	
Leber	100	100	—	
Niere	50	10	—	
Fett	50 (**)	90 (***)	—	
+ Milch	1 500	—	—	
+ Eier	—	100	—	
+ Honig				20

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

3.2.3.4. Vorschlag für Rückstandshöchstmengen (Maximum Residue Limits, MRLs)

Die Rückstandshöchstmenge ist die höchste Konzentration von Rückständen (ausgedrückt in µg Markerrückstand pro kg essbares Feuchtgewebe oder Produkt), die von der Gemeinschaft als rechtlich zulässig oder als in Lebensmitteln annehmbar angesehen wird. Sie beruht auf Art und Menge des Rückstands, die laut ADI als für den Menschen toxikologisch ungefährlich eingestuft werden. Liegt kein ADI-Wert vor, so lässt sich eine MRL nicht festlegen.

▼B

Bei der Festlegung von MRL für Futtermittelzusatzstoffe werden auch Rückstände aus anderen Quellen (z. B. aus Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs) berücksichtigt. Ferner können die MRL herabgesetzt werden, damit eine Übereinstimmung mit den Verwendungsbedingungen für die jeweiligen Futtermittelzusatzstoffe erreicht wird, und zwar insoweit, als praktische Analysemethoden verfügbar sind.

Gegebenenfalls werden für verschiedene Gewebe der Zieltierart oder für Produkte, die von dieser gewonnen werden, einzelne MRL (ausgedrückt in µg Markerrückstand pro kg essbares Feuchtgewebe oder Produkt) festgelegt. Die einzelnen MRL für verschiedene Gewebe oder Produkte spiegeln die Depletionskinetik sowie die Variabilität der MRL in den betreffenden Geweben/Produkten in Bezug auf die für die Verwendung vorgesehenen Tierarten wider. Die Variabilität wird üblicherweise in Form des Konfidenzintervalls des arithmetischen Mittels (95 %) berücksichtigt. Lässt sich das Konfidenzintervall aufgrund einer geringen Anzahl von Proben nicht berechnen, so wird die Variabilität stattdessen durch den höchsten Einzelwert ausgedrückt.

Untersuchungen zu den MRL für Kokzidiostatika und Histomonostatika müssen entsprechend den einschlägigen geltenden Vorschriften über Tierarzneimittel vorgenommen werden („Notice to applicants and Guideline, Veterinary medicinal products, Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin“, Band 8 der Reihe „The rules governing medicinal products in the European Union“, Oktober 2005).

Erforderlichenfalls werden Untersuchungen zur Bestimmung von MRL für andere Zusatzstoff-Kategorien als Kokzidiostatika und Histomonostatika gemäß diesem Anhang durchgeführt.

Bei der Bestimmung der Exposition der Verbraucher gegenüber dem Gesamtrückstand (Berechnung gemäß Unterabschnitt 3.2.3.3) wird bei den für die verschiedenen Gewebe oder Produkte vorgesehenen MRL das Verhältnis zwischen Markerrückstand und Gesamtrückstand berücksichtigt (Tabelle 2).

Tabelle 2

Bei der Ableitung einer MRL verwendete Ausdrücke

$_{i\text{-}j}$	Einzelne Gewebe/Produkte (Leber, Niere, Muskel, Haut + Fett, Milch, Eier, Honig) zu verschiedenen Zeitpunkten
$MRL_{i\text{-}j}$	Rückstandshöchstmenge in Geweben/Produkten (mg Marker kg^{-1})
$Qt_{i\text{-}j}$	Täglicher menschlicher Verzehr einzelner Gewebe/Produkte (in kg) laut (präzisierten Angaben in) Tabelle 1
$TRC_{i\text{-}j}$	Gesamtrückstandskonzentration in einzelnen Geweben/Produkten (mg kg^{-1})
$MRC_{i\text{-}j}$	Markerrückstandskonzentration in einzelnen Geweben/Produkten (mg kg^{-1})
$RMTR_{i\text{-}j}$	Verhältnis zwischen $MRC_{i\text{-}j}$ und $TRC_{i\text{-}j}$ in einzelnen Geweben/Produkten
$DITR_{i\text{-}j}$	Verzehr bei einzelnen Geweben/Produkten, aus dem Gesamtrückstand errechnet (in mg) $DITR_{i\text{-}j} = Qt_{i\text{-}j} \times TRC_{i\text{-}j}$
$DITR_{MRLi\text{-}j}$	Verzehr bei einzelnen Geweben/Produkten, aus den MRL errechnet (in mg) $DITR_{MRLi\text{-}j} = Qt_{i\text{-}j} \times MRL_{i\text{-}j} \times RMTR_{i\text{-}j}^{-1}$

▼B

Die gemessenen Werte für TRC und MRC werden gegebenenfalls in die Vorlage in Tabelle 3 eingefügt, die anderen Werte berechnet. Sind die verfügbaren Daten nicht vollständig, weil die Werte unter der Nachweisgrenze (Limit of Detection, LOD) liegen, ist eine Extrapolation des RMTR zulässig.

Eine MRL kann nur dann abgeleitet werden, wenn die Summe der einzelnen DITR-Werte unter der ADI liegt. Wird die ADI überschritten, könnten als Alternative Daten einer längeren Wartezeit oder niedrigerer Dosen genutzt werden. Ein erster Vorschlag für eine MRL lässt sich ableiten, indem man den MRC-Wert als Richtwert heranzieht und die LOQ der Analysemethode berücksichtigt. Die aus den vorgesehenen MRL errechnete Summe der $DITR_{MRL}$ muss unter der ADI und nahe bei der Summe der einzelnen DITR-Werte liegen. Wird die ADI überschritten, wird eine niedrigere MRL vorgeschlagen und der Vergleich wiederholt.

Bei bestimmten Zusatzstoffen könnten Rückstände auftreten, die unterhalb der MRL in Milch, Eiern oder Fleisch liegen, aber die für bestimmte Verfahren der Lebensmittelherstellung erforderliche Lebensmittelqualität beeinträchtigen. Es kann angezeigt sein, für solche Zusatzstoffe zusätzlich zu den MRL einen maximalen mit der Lebensmittelherstellung vereinbaren Rückstand (Maximum (food product) Processing Compatible Residue, MPCR) in Erwägung zu ziehen.

Tabelle 3

Vorlage zur Herleitung des Vorschlags für eine MRL

	Leber	Niere	Muskel	Haut + Fett	Milch	Eier	Honig	Summe
TRC (1) (mg kg^{-1})								—
MRC (2) (mg kg^{-1})								—
RMTR (2)								—
DITR (3) (mg)								
Vorgesehene MRL (mg kg^{-1})								—
$DITR_{MRL}$(mg)								

(1) Unter Beachtung der vorgesehenen Wartezeit.
(2) Idealerweise gleichzeitig mit der TRC bestimmt.
(3) Aus TRC-Werten errechnet.

3.2.3.5. Vorschlag für eine Wartezeit

Die Wartezeit umfasst den Zeitraum nach dem Absetzen des Zusatzstoffs, der erforderlich ist, damit die Rückstandsmengen bis unter die MRL sinken können.

3.3. **Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer**

Eine Exposition von Arbeitnehmern kann hauptsächlich inhalativ oder topisch bei der Herstellung, Handhabung oder Verwendung des Zusatzstoffs erfolgen. So sind etwa landwirtschaftliche Arbeitnehmer möglicherweise bei der Handhabung oder Mischung des Zusatzstoffs exponiert. Es werden zusätzliche Informationen über die Art und Weise der Handhabung geliefert.

▼B

Eine Bewertung des für Arbeitnehmer bestehenden Risikos wird beigefügt. Erfahrungen im Herstellungsbetrieb — so verfügbar — sind häufig eine wichtige Informationsquelle für die Beurteilung des für Arbeitnehmer bestehenden Risikos aufgrund der inhalativen oder topischen Exposition gegenüber dem Zusatzstoff. Besondere Beachtung verdienen Zusatzstoffe bzw. mit Zusatzstoffen behandelte Futtermittel und/oder tierische Exkremente, die in Form trockenen Pulvers vorliegen bzw. eine solche Form annehmen können, sowie Zusatzstoffe mit möglichen allergenem Potenzial.

3.3.1. *Bewertung des toxikologischen Risikos für die Sicherheit von Anwendern bzw. Arbeitnehmern*

Die Risiken für Arbeitnehmer werden in einer Reihe von Untersuchungen mit dem Zusatzstoff in der Form bewertet, für die der Antrag gestellt wurde. Ist der Zusatzstoff geeignet, einen lungengängigen Staub oder Nebel zu bilden, werden Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität durchgeführt. Es werden Untersuchungen zur Hautreizung und, im Fall negativer Ergebnisse, zur Reizung der Schleimhäute (z. B. am Auge) vorgenommen. Bewertet wird ferner das allergene Potenzial bzw. die Fähigkeit zur Sensibilisierung der Haut. Die zur Erfüllung der Anforderungen an die Verbrauchersicherheit gewonnenen Toxizitätsdaten (siehe 3.2.2) werden für die Bewertung der potenziellen systemischen Toxizität des Zusatzstoffs herangezogen. Alle diese Daten werden erforderlichenfalls mittels direkter Messung und spezieller Untersuchungen ermittelt.

3.3.1.1. Wirkungen auf das Atmungssystem

Es wird nachgewiesen, dass die aerogenen Mengen an Zusatzstoff-Staub oder -Nebel keine Gesundheitsgefährdung für die Anwender bzw. Arbeitnehmer darstellen. Erforderlichenfalls umfasst dieser Nachweis

— Inhalationstests an Versuchstieren;

— veröffentlichte epidemiologische Daten und/oder die im eigenen Unternehmen des Antragstellers gewonnen Daten und/oder die vom Antragsteller gewonnenen Daten über die Reizung und

— Tests auf Sensibilisierung des Atmungssystems.

Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität werden vorgenommen, wenn Partikel oder Tröpfchen mit einem Durchmesser von weniger als 50 µm mehr als ein Gewichtsprozent des Zusatzstoffs ausmachen.

Die bei Untersuchungen zur Inhalationstoxizität genutzten Verfahren sollten der OECD-Leitlinie 403 entsprechen. Werden Untersuchungen zur subchronischen Toxizität als nötig erachtet, so sollte hierbei gemäß den OECD-Leitlinien 412 (Repeated Dose Inhalation Toxicity: 28-day or 14-day Study) oder 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) vorgegangen werden.

3.3.1.2. Wirkungen auf Augen und Haut

Sofern verfügbar, werden direkte Nachweise darüber vorgelegt, dass in bekannten Situationen beim Menschen keine Reizung und/oder Sensibilisierung hervorgerufen wird. In Ergänzung hierzu werden Ergebnisse validierter Tierversuche zur Haut- und Augenreizung sowie zum Sensibilisierungspotenzial in Bezug auf den betreffenden Zusatzstoff eingereicht. Bewertet wird ferner das allergene Potenzial bzw. die Fähigkeit zur Sensibilisierung der Haut. Die bei diesen Untersuchungen genutzten Verfahren sollten den OECD-Leitlinien 404 (Acute Dermal Irritation/Corrosion), 405 (Acute Eye Irritation/Corrosion), 406 (Skin Sensitisation) und 429 (Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay) entsprechen.

▼B

Sind ätzende Eigenschaften, entweder aus veröffentlichten Daten oder aufgrund spezieller *In-vitro*-Tests, bekannt, werden keine weiteren *In-vivo*-Tests durchgeführt.

Falls der Zusatzstoff beim Einatmen giftig ist, muss die dermale Toxizität berücksichtigt werden. Die betreffenden Untersuchungen müssen der OECD-Leitlinie 402 (Acute Dermal Toxicity) entsprechen.

3.3.1.3. Systemische Toxizität

Die zur Erfüllung der Anforderungen an die Verbrauchersicherheit sowie sonstiger Anforderungen gewonnenen Toxizitätsdaten (Daten zu Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Mutagenität, Kanzerogenität, Fortpflanzungsfähigkeit und Pharmakokinetik) werden für die Bewertung der systemischen Toxizität herangezogen.

3.3.1.4. Expositionsbewertung

Es werden Informationen darüber vorgelegt, auf welche Weise die Verwendung des Zusatzstoffs zur Exposition führen kann (durch Einatmen, über die Haut oder durch orale Aufnahme). Diese Informationen 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 Daten vor, werden ausreichende Informationen geliefert, damit eine angemessene Expositionsbewertung erfolgen kann.

3.3.2. *Maßnahmen zur Expositionsbegrenzung*

Anhand der Informationen, die die Toxizitäts- und Expositionsbewertung geliefert hat, wird eine Schlussfolgerung bezüglich der Gesundheitsrisiken für Anwender bzw. Arbeitnehmer (Einatmen, Reizung, Sensibilisierung und systemische Toxizität) gezogen. Zur Begrenzung oder Beseitigung der Exposition können Schutzmaßnahmen vorgeschlagen werden. Der Einsatz persönlicher Schutzausrüstungen wird allerdings nur als letzter Ausweg gesehen, und zwar zum Schutz vor etwaigen Restrisiken, die nach Einführung von Schutzmaßnahmen verbleiben. So ist es etwa zweckmäßiger, die Neuformulierung des Produkts in Betracht zu ziehen.

3.4. **Untersuchungen zur Umweltsicherheit bei der Verwendung des Zusatzstoffs**

Es ist wichtig, die Auswirkungen von Zusatzstoffen auf die Umwelt zu betrachten, da diese typischerweise über einen langen Zeitraum hinweg verabreicht werden, oft große Gruppen von Tieren betroffen sind und der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe großteils in Form der Muttersubstanz oder ihrer Metaboliten ausgeschieden werden.

Bei der Bestimmung der Auswirkungen von Zusatzstoffen auf die Umwelt wird schrittweise vorgegangen. In Phase I müssen alle Zusatzstoffe bewertet werden, damit sich diejenigen Zusatzstoffe identifizieren lassen, die keiner weiteren Prüfung bedürfen. Für die übrigen Zusatzstoffe ist eine zweite Phase der Bewertung (Phase II) erforderlich, und zwar zwecks Gewinnung zusätzlicher Informationen, auf deren Grundlage sich weitere Untersuchungen als notwendig erweisen können. Diese Untersuchungen werden gemäß der Richtlinie 67/548/EWG durchgeführt.

3.4.1. *Phase-I-Bewertung*

Zweck der Phase-I-Bewertung ist es zu beurteilen, ob eine signifikante Auswirkung des Zusatzstoffs oder seiner Metaboliten wahrscheinlich und eine Phase-II-Bewertung erforderlich ist (siehe den Entscheidungsbaum).

▼B

Auf Phase II kann in zwei Fällen verzichtet werden, es sei denn, es liegen wissenschaftliche Hinweise vor, die Grund zu Bedenken geben:

a) wenn die chemischen Eigenschaften und die biologische Wirkung des Zusatzstoffs sowie die Verwendungsbedingungen für diesen darauf schließen lassen, dass die Auswirkungen vernachlässigbar sind; dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn der Zusatzstoff

   — ein physiologischer oder natürlicher Stoff ist, der die Konzentration in der Umwelt nicht erheblich erhöht oder

   — Tieren verabreicht werden soll, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen;

b) wenn die vorausgesagte Umweltkonzentration (Predicted Environmental Concentration, PEC) auch im schlimmsten Fall so niedrig ist, dass kein Grund zur Besorgnis besteht. Die PEC wird für jedes betrachtete Medium (siehe unten) gesondert beurteilt; dies erfolgt unter der Annahme, dass 100 % der aufgenommenen Dosis in Form der Muttersubstanz ausgeschieden werden.

Kann der Antragsteller nicht nachweisen, dass auf den Zusatzstoff eine dieser Ausnahmen zutrifft, so ist eine Phase-II-Bewertung erforderlich.

3.4.1.1. Für Landtiere bestimmte Zusatzstoffe

Werden Exkremente von Nutztieren auf dem Acker ausgebracht, kann die Verwendung von Futtermittelzusatzstoffen zur Kontamination von Boden, Grundwasser und Oberflächenwasser (aufgrund von Drainage und Abschwemmung) führen.

Die im schlimmsten Fall zu erwartende PEC im Boden (PEC_{soil}) würde dadurch entstehen, dass alle ausgeschiedenen Verbindungen auf dem Acker ausgestreut werden. Beträgt die PEC_{soil} (Standardtiefe: 5 cm) weniger als 10 µg/kg, ist keine weitere Bewertung erforderlich.

Weist die PEC für die Kontamination von Grundwasser (PEC_{gw}) weniger als 0,1 µg/l auf, ist keine Phase-II-Bewertung der ökologischen Auswirkungen des Zusatzstoffs auf das Grundwasser erforderlich.

3.4.1.2. Für Wassertiere bestimmte Zusatzstoffe

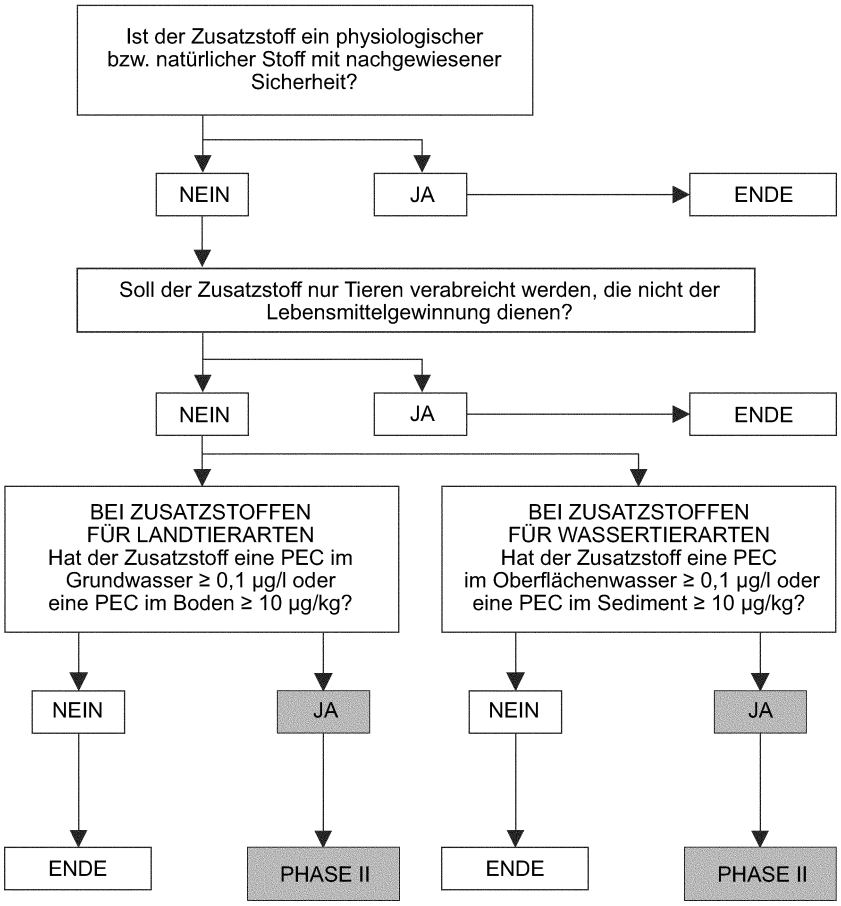
In Aquakulturen verwendete Futtermittelzusatzstoffe können zu einer Kontamination von Sedimenten und Wasser führen. Bei in Käfigen gezüchteten Fischen wird das Sediment als das Medium angenommen, das für die Bewertung der Umweltrisiken von Belang ist. Bei an Land gezüchteten Fischen wird angenommen, dass das Abwasser, das zum Oberflächenwasser fließt, das größte Umweltrisiko darstellt.

Die im schlimmsten Fall zu erwartende PEC in den Sedimenten ($PEC_{sediment}$) würde dadurch entstehen, dass sich alle ausgeschiedenen Verbindungen in den Sedimenten ablagern. Beträgt die $PEC_{sediment}$ (Standardtiefe: 20 cm) weniger als 10 µg/kg Nassgewicht, ist keine weitere Bewertung erforderlich.

Weist die PEC im Oberflächenwasser (PEC_{sw}) weniger als 0,1 µg/l auf, ist keine weitere Bewertung erforderlich.

▼B

Entscheidungsbaum für –Phase I



3.4.2. *Phase-II-Bewertung*

Zweck der Phase II ist es, das Potenzial von Zusatzstoffen zu bewerten, Tierarten in der Umwelt, die nicht zu den Zieltierarten gehören, einschließlich Wasser- und Landtieren, zu schädigen oder in unannehmbaren Mengen in das Grundwasser zu gelangen. Aus praktischer Sicht ist es nicht sinnvoll, die Auswirkungen eines Zusatzstoffs auf jede Tierart in der Umwelt zu bewerten, die gegenüber dem Zusatzstoff exponiert sein kann, nachdem dieser den Zieltierarten verabreicht wurde. Die untersuchten taxonomischen Einheiten sollen als Ersatz oder Indikator für das Spektrum der in der Umwelt vorhandenen Tierarten dienen.

Die Phase-II-Bewertung beruht auf einem Risikoquotienten, der für jedes Medium mittels Vergleich der berechneten Werte der PEC und der vorausgesagten Konzentration, bei der keine Wirkung auftritt (Predicted No Effect Concentration, PNEC), ermittelt wird. Die PNEC wird berechnet, indem in Versuchen bestimmte Endpunkte durch einen geeigneten Bewertungsfaktor dividiert werden. Der PNEC-Wert wird für jedes Medium gesondert berechnet.

Die Phase-II-Bewertung beginnt mit einer genaueren Bestimmung der PEC, falls dies möglich ist, und bedient sich zur Bewertung der Umweltrisiken eines zweistufigen Verfahrens.

Die erste Stufe, Phase IIA, besteht aus einer begrenzten Anzahl von Untersuchungen zur Pharmakokinetik und zu den Auswirkungen, die eine konservative Bewertung des Risikos auf der Grundlage der Exposition und der Auswirkungen im betrachteten Umweltmedium ermöglichen soll. Ist der PEC-PNEC-Quotient niedriger als eins (1), ist keine weitere Bewertung erforderlich, es sei denn, eine Bioakkumulation wird erwartet.

▼B

Weist der PEC-PNEC-Quotient auf ein unannehmbares Risiko (Quotient >1) hin, geht der Antragsteller zur Phase IIB über, um die Umweltrisiken genauer zu bewerten.

3.4.2.1. Phase IIA

Zusätzlich zu den in Phase I betrachteten Medien muss auch für Oberflächenwasser die PEC berechnet werden; dabei werden Abschwemmung und Drainage berücksichtigt.

Auf der Grundlage von Daten, die in Phase I nicht herangezogen wurden, lässt sich für jedes betrachtete Umweltmedium ein genauerer PEC-Wert errechnen. Dabei werden folgende Punkte berücksichtigt:

a) die Konzentration des betrachteten Wirkstoffs bzw. der betrachteten Wirkstoffe und/oder Metaboliten in Mist bzw. Fäzes von Fischen nach Verabreichung des Zusatzstoffs in der vorgesehenen Dosierung. In die Berechnung fließen auch die Dosierung und das Exkrementvolumen ein;

b) der potenzielle Abbau des ausgeschiedenen Wirkstoffs bzw. der ausgeschiedenen Wirkstoffe und/oder Metaboliten durch das übliche Mistbehandlungsverfahren und die übliche Lagerung vor der Ausbringung;

c) die Adsorption/Desorption des betrachteten Wirkstoffs bzw. der betrachteten Wirkstoffe und/oder Metaboliten im Boden oder im Fall von Aquakulturen in Sedimenten, vorzugweise bestimmt durch Untersuchungen im Boden bzw. im Sediment (OECD-Leitlinie 106);

d) der Abbau im Boden und in Wasser-Sediment-Systemen (OECD-Leitlinie 307 bzw. 308) und

e) sonstige Faktoren wie Hydrolyse, Photolyse, Verdampfung oder Verdünnung durch Pflügen.

Für die Zwecke der Risikobewertung in Phase II wird für jedes betrachtete Umweltmedium der höchste auf diese Weise errechnete PEC-Wert herangezogen.

Ist mit einer hohen Persistenz im Boden bzw. in den Sedimenten zu rechnen (Zeit für den Abbau von 90 % der Verbindung in ihrer ursprünglichen Konzentration (DT_{90}) > 1 Jahr), wird das Akkumulationspotenzial berücksichtigt.

Es werden diejenigen Mengen an Zusatzstoffen (oder Metaboliten) bestimmt, die auf unterschiedlichen trophischen Ebenen in den betrachteten Umweltmedien ernste schädliche Wirkungen hervorrufen. Es handelt sich hierbei meistens um Untersuchungen zur akuten Toxizität, die den OECD-Leitlinien oder Leitlinien mit vergleichbarem Status entsprechen sollten. Die Untersuchungen in Bezug auf den Boden umfassen Regenwürmer (Toxizität), drei Bodenpflanzen und im Boden lebende Mikroorganismen (z. B. Auswirkungen auf die Stickstoff-Fixierung). Die Untersuchungen für das Süßwassermilieu umfassen Fische (Toxizität), *Daphnia magna*, Algen und einen im Sediment lebenden Organismus. Im Fall von Meereskäfigen werden drei Arten im Sediment lebender Organismen aus verschiedenen Taxa untersucht.

Für jedes zu betrachtende Medium wird der PNEC-Wert berechnet. In der Regel ergibt sich der PNEC-Wert, indem der niedrigste in den genannten Untersuchungen beobachtete Toxizitätswert durch einen Sicherheitsfaktor von mindestens 100 dividiert wird, der vom Endpunkt und der Zahl der eingesetzten Versuchstierarten abhängt.

▼B

Das Bioakkumulationspotenzial kann ausgehend vom Wert des Verteilungskoeffizienten n-Oktanol/Wasser (Log K_{ow}) geschätzt werden. Werte ≥3 weisen daraufhin, dass der Stoff möglicherweise bioakkumuliert wird. Was die Bewertung des Risikos einer Sekundärvergiftung betrifft, so wird ausgelotet, ob eine Untersuchung zur Ermittlung des Biokonzentrationsfaktors (BCF) in Phase IIB durchgeführt werden soll.

3.4.2.2. Phase IIB (eingehendere toxikologische Untersuchungen)

Lässt sich bei einem Zusatzstoff nach der Phase-IIA-Bewertung ein Umweltrisiko nicht ausschließen, so sind genauere Informationen über die Auswirkungen auf die Arten in dem Umweltmedium bzw. in den Umweltmedien erforderlich, in denen die Phase-IIA-Untersuchungen mögliche Probleme erkennen lassen. In diesem Fall sind weitere Untersuchungen nötig, bei denen die chronischen und spezifischeren Auswirkungen auf entsprechende Mikroben-, Pflanzen- und Tierarten bestimmt werden. Die so gewonnenen zusätzlichen Informationen erlauben es, einen niedrigeren Sicherheitsfaktor anzuwenden.

Geeignete zusätzliche Ökotoxizitätstests werden in einer Reihe von Veröffentlichungen erläutert, unter anderem in den OECD-Leitlinien. Die Tests sind sorgfältig auszuwählen, damit sichergestellt wird, dass sie sich für die Bedingungen eignen, unter denen der Zusatzstoff und/oder seine Metaboliten in die Umwelt freigesetzt und dort verbreitet werden. Die genauere Bewertung der Auswirkungen auf den Boden ($PNEC_{soil}$) könnte sich auf Folgendes stützen: Untersuchungen zu den chronischen Auswirkungen auf Regenwürmer, zusätzliche Untersuchungen zur Bodenmikroflora und zu einigen einschlägigen Pflanzenarten sowie Untersuchungen an Wirbellosen des Grünlands (etwa Insekten) und an Wildvögeln.

Eine genauere Bewertung der Auswirkungen auf Wasser bzw. Sedimente könnte sich auf Untersuchungen zur chronischen Toxizität für die empfindlichsten aquatischen bzw. benthonischen Organismen stützen, die im Zuge der Phase-IIA-Bewertung identifiziert wurden.

Allenfalls erforderliche Untersuchungen zur Bioakkumulation sollten gemäß der OECD-Leitlinie 305 durchgeführt werden.

4. ABSCHNITT IV: UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT DES ZUSATZSTOFFS

Durch Untersuchungen wird die Wirksamkeit für jede vorgesehene Verwendung belegt und nachgewiesen, dass der Zusatzstoff zumindest eine der Eigenschaften gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 aufweist und hierbei den Kategorien und Funktionsgruppen von Futtermittelzusatzstoffen gemäß Artikel 6 und Anhang I der genannten Verordnung entspricht. Außerdem müssen derartige Untersuchungen die Beurteilung der Wirksamkeit des Zusatzstoffs entsprechend der gemeinsamen landwirtschaftlichen Praxis in der EU ermöglichen.

Die Versuchskonzeption muss entsprechend der Verwendung des Zusatzstoffs, der Tierart und -kategorie begründet werden. Untersuchungen mit Versuchstieren werden so durchgeführt, dass deren Gesundheit und deren Haltungsbedingungen die Beurteilung der Ergebnisse nicht beeinflussen. Für jeden Versuch werden die positiven und negativen Wirkungen technologischer und biologischer Art beschrieben. Auch wird nachgewiesen, dass keine Wirkungen vorliegen, die die Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse beeinträchtigen. Im Idealfall entsprechen die Untersuchungen den Kriterien eines anerkannten, extern auditierten Qualitätssicherungssystems. Ist ein solches System nicht vorhanden, wird nachgewiesen, dass qualifiziertes Personal unter Aufsicht eines namentlich genannten Prüfleiters die Arbeiten durchgeführt und zu diesem Zweck geeignete Einrichtungen und Geräte genutzt hat.

▼B

Das Versuchsprotokoll wird vom Prüfleiter sorgfältig angefertigt und enthält z. B. Angaben zu den eingesetzten Methoden, Geräten und Materialien, sowie genaue Informationen über Art, Rasse oder Stamm der Tiere, über deren Anzahl und über die Bedingungen, unter denen sie gehalten und gefüttert wurden. Bei allen Untersuchungen mit Tieren werden die Versuchsbedingungen gemäß 3.1.1.3 erläutert. Endberichte, Rohdaten, Prüfpläne und genau beschriebene und eindeutig identifizierte Testsubstanzen werden archiviert, damit diese später als Referenz zur Verfügung stehen können.

Die Untersuchungen sollen so gestaltet werden, dass sie die Wirksamkeit bei der empfohlenen Mindestdosis des Zusatzstoffs in Bezug auf sensible Parameter im Vergleich zu einer negativen, und falls gewünscht, zu einer positiven Kontrollgruppe nachweisen. Bei derartigen Untersuchungen wird, falls vorgeschlagen, auch die empfohlene Höchstdosis verabreicht. Damit wissenschaftliche Flexibilität und Spielräume bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen möglich sind, wird kein bestimmtes Design empfohlen.

Darüber hinaus sind bekannte oder potenzielle biologische oder chemische Wechselwirkungen zwischen dem Zusatzstoff, anderen Zusatzstoffen und/oder Tierarzneimitteln und/oder Bestandteilen der Ration besonders zu beachten, sofern dies für die Wirksamkeit des betreffenden Zusatzstoffs von Bedeutung ist (z. B. Kompatibilität eines mikrobiellen Zusatzstoffs mit Kokzidiostatika und Histomonostatika oder mit organischen Säuren).

4.1. ***In-vitro*-Untersuchungen**

Bei allen technologischen und bestimmten sensorischen Zusatzstoffen, die die Eigenschaften von Futtermitteln beeinflussen, wird die Wirksamkeit mittels einer Laboruntersuchung nachgewiesen. Die Untersuchung deckt ein repräsentatives Spektrum von Futtermitteln ab, bei denen der Zusatzstoff angewendet wird. Die Ergebnisse werden vorzugsweise anhand parameterfreier Tests beurteilt und sichern die erwarteten Änderungen mit einer Wahrscheinlichkeit von $p \leq 0{,}05$.

In-vitro-Untersuchungen, insbesondere solche, bei denen Wirkungsweisen des Verdauungstrakts simuliert werden, können zum Nachweis der Wirksamkeit bei anderen Arten von Zusatzstoffen genutzt werden. Diese Untersuchungen sollten eine statistische Auswertung erlauben.

4.2. **Kurzzeit-Wirksamkeitsstudien an Tieren**

Zum Zweck des Nachweises, inwieweit ein bereits zugelassener oder bekannter gleichwertiger Zusatzstoff durch eine neue Form oder Herkunft eines Nährstoffs oder Farbstoffs ersetzbar ist, können Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit herangezogen werden.

Durch Verdaulichkeits- bzw. Bilanzstudien können Untersuchungen zur Leistung der Tiere unterstützt und so die Wirkungsweise belegt werden. In manchen Fällen, insbesondere in Bezug auf eine positive Beeinflussung der Umwelt, kann die Wirksamkeit besser durch Bilanzversuche nachgewiesen und, diese können Langzeit-Wirksamkeitsstudien vorgezogen werden. Bei derartigen Versuchen richten sich Anzahl und Art bzw. Kategorie der Tiere nach den vorgesehenen Verwendungsbedingungen.

Gegebenenfalls können andere Kurzzeit-Wirksamkeitsstudien an Tieren vorgeschlagen werden, durch die sich entsprechende Langzeit-Wirksamkeitsstudien ersetzen lassen, wenn dies umfassend begründet wird.

▼B

4.3. **Langzeit-Wirksamkeitsstudien an Tieren**

Die Untersuchungen sollten an mindestens zwei verschiedenen Orten durchgeführt werden.

Bei der Wahl der Versuchskonzeption muss für eine ausreichende statistische Aussagekraft gesorgt werden; Risiken des Typs 1 und 2 müssen berücksichtigt werden. Das Verfahren muss ausreichend empfindlich sein, damit jede Wirkung des Zusatzstoffs bei Verabreichung der empfohlenen Mindestdosis ermittelt wird (Typ-1-α-Risiko, $p \leq 0{,}05$ im Allgemeinen und $p \leq 0{,}1$ im Fall von Wiederkäuern, Nebentierarten, Heimtieren und nicht der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren), sowie über eine ausreichende statistische Aussagekraft verfügen; dadurch soll gewährleistet werden, dass mit der Analysemethode das Ziel der Untersuchung erreicht wird. Das Typ-2-β-Risiko weist im Allgemeinen einen Wert von höchstens 20 % auf, bei Versuchen mit Wiederkäuern, Nebentierarten, Heimtieren und nicht der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren beträgt es höchstens 25 %; daher hat das Risiko eine statistische Aussagekraft (1-β) von mindestens 80 % (bei Wiederkäuern, Nebentierarten, Heimtieren und nicht der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren 75 %).

Es ist bekannt, dass die Eigenschaften mancher Zusatzstoffe die Festlegung von Versuchsbedingungen erschweren, unter denen sich optimale Ergebnisse erzielen lassen. Daher wird die Möglichkeit einer Metaanalyse in Betracht gezogen, wenn die Ergebnisse von mehr als drei Untersuchungen vorliegen. Aus diesem Grunde kommen bei sämtlichen Untersuchungen die gleichen Verfahren zum Einsatz, sodass abschließend die Daten auf ihre Homogenität getestet und (bei positivem Testergebnis) für die statistische Auswertung bei $p \leq 0{,}05$ zusammengefasst werden können.

4.4. **Dauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien an Tieren**

In der Regel entspricht die Dauer von Wirksamkeitsstudien dem im Antrag angeführten Zeitraum.

Wirksamkeitsstudien werden gemäß der landwirtschaftlichen Praxis in der Europäischen Union vorgenommen, ihre Mindestdauer ist in Anhang IV festgelegt.

Wird ein Futtermittel für eine bestimmte Dauer verabreicht, die kürzer ist als die, die sich aus der Definition der Tierkategorie ergibt, erfolgt dies entsprechend den vorgesehenen Verwendungsbedingungen. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum nicht kürzer als 28 Tage, und die einschlägigen Endpunkte (z. B. bei Zuchtsauen die Anzahl der lebend geborenen Ferkel unter Beachtung der Trächtigkeitsdauer, oder die Anzahl und das Gewicht der abgesetzten Ferkel unter Berücksichtigung der Laktationsperiode) werden in die Beobachtung einbezogen.

Bei anderen Tierarten oder –kategorien, für die in Anhang IV in Bezug auf Wirksamkeitsstudien keine Mindestdauer festgelegt ist, wird eine Verabreichungsdauer entsprechend den vorgesehenen Verwendungsbedingungen in Betracht gezogen.

4.5. **Anforderungen an die Wirksamkeit von Zusatzstoffen der einzelnen Kategorien und Funktionsgruppen**

Bei allen Zusatzstoffen, die eine Wirkung auf Tiere haben sollen, werden *In-vivo*-Wirksamkeitsstudien verlangt.

Bei zootechnischen Zusatzstoffen, Kokzidiostatika und Histomonostatika wird die Wirksamkeit durch mindestens drei Langzeit-Wirksamkeitsstudien nachgewiesen. Bei bestimmten zootechnischen Zusatzstoffen und Zusatzstoffen anderer Kategorien, die eine Wirkung auf Tiere haben, können Kurzzeit-Wirksamkeitsstudien akzeptiert werden, wenn sich die Wirksamkeit eindeutig nachweisen lässt.

Bei den übrigen Kategorien von Zusatzstoffen, die keine unmittelbare Wirkung auf Tiere haben, wird mindestens eine *In-vitro*-Wirksamkeitsstudie durchgeführt.

▼B

4.6. **Untersuchungen zur Qualität tierischer Erzeugnisse, wenn Auswirkungen auf diese nicht Gegenstand des Antrags sind**

Zum Nachweis, dass der Zusatzstoff keine negative oder andere unerwünschte Wirkung auf die organoleptischen und ernährungsphysiologischen (gegebenenfalls hygienischen und technologischen) Eigenschaften von Lebensmitteln hat, die von Tieren gewonnen werden, denen der Zusatzstoff verfüttert wurde, werden bei einer der Wirksamkeitsstudien geeignete Stichproben vorgenommen. Zwei Gruppen werden beobachtet: eine Gruppe, der der Zusatzstoff nicht verabreicht wurde; eine Gruppe, der die vorgesehene Höchstdosis verabreicht wurde. Die Daten ermöglichen eine statistische Auswertung. Ein Fehlen dieser Untersuchungen ist entsprechend zu begründen.

5. **ABSCHNITT V: PLAN ZUR MARKTBEGLEITENDEN BEOBACHTUNG**

Gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 und entsprechend den Eigenschaften der betreffenden Zusatzstoffe wird bei bestimmten Kategorien von Zusatzstoffen ein Vorschlag für die marktbegleitende Beobachtung vorgelegt, damit alle direkten oder indirekten, unmittelbaren oder späteren sowie unvorhergesehenen Auswirkungen der Verwendung des Zusatzstoffs auf die Gesundheit von Mensch oder Tier oder auf die Umwelt verfolgt und festgestellt werden können.

Der Beobachtungsplan wird von Fall zu Fall gestaltet und dieser regelt, wer (z. B. Antragsteller, Anwender) die gemäß diesem Plan erforderlichen Aufgaben wahrnimmt, wer sicherstellen muss, dass der Beobachtungsplan ordnungsgemäß aufgestellt und umgesetzt wird und wer gewährleistet, dass ein Verfahren besteht, nach dem die zuständigen Behörden etwaige neue Informationen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs erhalten. Unbeschadet der Bestimmungen über die Überwachung gemäß Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 werden die Kommission und die Behörde über jede beobachtete negative Auswirkung unterrichtet.

Ist der Wirkstoff gleichzeitig ein bekanntes Antibiotikum und ist er nachweislich in der Lage, bei Verwendung in Futtermitteln resistente Bakterienstämme zu selektieren, so sind im Rahmen der marktbegleitenden Beobachtung Feldversuche durchzuführen, um die bakterielle Resistenz gegen den Zusatzstoff zu überwachen.

Bei Kokzidiostatika und Histomonostatika erfolgt eine Überwachung im Feld auf die Resistenz von *Eimeria* spp. bzw. *Histomonas meleagridis*, vorzugsweise während der letzen Phase der Geltungsdauer der Zulassung.

▼B

ANHANG III

BESONDERE ANFORDERUNGEN AN DAS DOSSIER GEMÄSS ARTIKEL 3 HINSICHTLICH BESTIMMTER KATEGORIEN VON ZUSATZSTOFFEN ODER IM HINBLICK AUF BESONDERE FÄLLE GEMÄSS ARTIKEL 7 ABSATZ 5 DER VERORDNUNG (EG) NR. 1831/2003

Die Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 sieht erforderlichenfalls für jede einzelne Kategorie von Zusatzstoffen oder für sonstige besondere Ziele gemäß Artikel 7 Absatz 5 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 eine zusätzliche Unterstützung bei der Erstellung von Dossiers vor.

Verzeichnis der besonderen Anforderungen an die Erstellung von Dossiers für

1. technologische Zusatzstoffe,

2. sensorische Zusatzstoffe,

3. ernährungsphysiologische Zusatzstoffe,

4. zootechnische Zusatzstoffe,

5. Kokzidiostatika und Histomonostatika,

6. Extrapolation von Haupttierarten auf Nebentierarten,

7. Heimtiere und sonstige nicht der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere,

8. Zusatzstoffe, die für die Verwendung in Lebensmitteln bereits zugelassen sind,

9. Änderung von Zulassungen,

10. Verlängerung von Zulassungen,

11. Neubewertung bestimmter Zusatzstoffe, die bereits gemäß der Richtlinie 70/524/EWG zugelassen sind.

Jeder vorzulegende Antrag kann sich auf mehr als eine der oben genannten besonderen Anforderungen beziehen.

Allgemeine Bedingungen

Fehlen im Dossier Daten, die in diesen Abschnitten vorgesehen sind, so ist dies zu begründen.

1. **TECHNOLOGISCHE ZUSATZSTOFFE**

1.1. **Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers**

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

1.2. **Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale und Anwendungsbedingungen des Zusatzstoffs sowie 1.2. Analysemethoden**

Anhang II Abschnitt II kommt wie folgt zur Anwendung:

— Für Zusatzstoffe, die nicht mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, gelten die Unterabschnitte 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6;

— für die übrigen Zusatzstoffe, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, gilt der gesamte Abschnitt II.

▼B

1.3. **Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs**

Anhang II Unterabschnitte 3.1, 3.2 und 3.4 finden nicht auf Silierzusatzstoffe Anwendung, für die sich nachweisen lässt, dass

— keine nachweisbaren Mengen des Wirkstoffs/Wirkorganismus oder einschlägiger Metaboliten bzw. der Wirkstoffe/Wirkorganismen im Futtermittel in seiner endgültigen Form vorhanden sind oder

— der Wirkstoff/Wirkorganismus bzw. die Wirkstoffe/Wirkorganismen als übliche Bestandteile in Silage vorkommen und die Verwendung des Zusatzstoffs ihre Konzentration im Vergleich zu Silage, die ohne den Zusatzstoff hergestellt wird, nicht maßgeblich erhöht (d. h., wenn sich die Exposition nicht erheblich ändert).

In allen anderen Fällen gilt Anhang II Abschnitt III uneingeschränkt.

1.3.1. *Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten*

Für Xenobiotika ([1]) gilt Anhang II Unterabschnitt 3.1 uneingeschränkt.

1.3.1.1. Untersuchungen zur Toleranz bei den Zieltierarten

Silierzusatzstoffe:

— Der Zusatzstoff wird einer Basalration hinzugefügt, die Ergebnisse werden mit einer negativen Kontrolle mit der gleichen Ration verglichen. Die Basalration kann eine einzige Quelle von Silage enthalten, die ohne die Verwendung eines Zusatzstoffs hergestellt wurde.

— Die für die Toleranztests ausgewählte Dosis entspricht — vorausgesetzt, dieser Wert lässt sich eindeutig ermitteln — einem Mehrfachen der Konzentration, die bei der üblichen Verwendung im silierten Material enthalten ist. Besondere Beachtung wird Zusatzstoffen geschenkt, die lebensfähige Mikroorganismen enthalten, sowie deren Fähigkeit, während des Silierens zu überleben und sich zu vermehren.

Toleranztests lassen sich normalerweise auf eine Art von Wiederkäuer, in der Regel Milchkühe, begrenzen. Untersuchungen an anderen Tierarten sind nur dann erforderlich, wenn das silierte Material aufgrund seiner Eigenschaften für die Verwendung bei Tierarten, die keine Wiederkäuer sind, besser geeignet ist.

Andere Stoffe:

Bei anderen Stoffen, die laut Antrag als technologische Zusatzstoffe zugelassen werden sollen und noch nicht für die Verwendung in Futtermitteln zugelassen sind, wird nachgewiesen, dass die vorgeschlagene Höchstdosis die Tiere nicht schädigt. Dieser Nachweis kann sich auf eine Untersuchung an einer der empfindlichsten Zieltierarten oder an einer Versuchstierart beschränken.

1.3.1.2. Untersuchungen in Bezug auf Mikroorganismen

Anhang II Unterabschnitt 3.1.2 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

1.3.2. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Verbraucher*

1.3.2.1. Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen

Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen sind nicht erforderlich, wenn

1. der Stoff oder seine Metaboliten zum Zeitpunkt der Fütterung nicht im Futtermittel enthalten sind oder

([1]) Ein Xenobiotikum ist ein chemischer Stoff, den der ihm gegenüber exponierte Organismus nicht als natürlichen Bestandteil enthält. Auch werden zu den Xenobiotika mitunter Stoffe gezählt, die in viel höherer Konzentration als üblich vorkommen.

▼B

2. der Stoff in unveränderter Form ausgeschieden wird oder seine Metaboliten nachweislich kaum resorbiert werden, oder

3. der Stoff in Form physiologischer Verbindungen resorbiert wird oder

4. die Wirkkomponente(n) des Zusatzstoffs nur aus Mikroorganismen oder Enzymen bestehen.

Auch sind Untersuchungen zum Stoffwechsel nicht erforderlich, wenn der Stoff von Natur aus in großen Mengen in Lebensmitteln oder Futtermitteln vorkommt oder ein natürlicher Bestandteil von Körperflüssigkeiten oder -geweben ist. In den Fällen, in den Untersuchungen zu den Rückständen verlangt werden, können sich diese jedoch auf den Vergleich der Mengen in Geweben/Produkten bei einer Gruppe, der der Zusatzstoff nicht verabreicht wurde, und bei einer Gruppe, der die empfohlene Höchstdosis verabreicht wurde, beschränken.

1.3.2.2. Toxikologische Untersuchungen

Toxikologische Untersuchungen sind nicht erforderlich, wenn

1. der Stoff oder seine Metaboliten zum Zeitpunkt der Fütterung nicht im Futtermittel enthalten sind oder

2. der Stoff in Form einer bzw. mehrerer physiologischer Verbindungen resorbiert wird oder

3. der Zusatzstoff aus Mikroorganismen besteht, die häufig in silierten Materialien vorkommen oder bereits in Lebensmitteln verwendet werden oder

4. der Zusatzstoff aus Enzymen besteht, die in einem hohen Reinheitsgrad vorliegen und von Mikroorganismen stammen, die nachweislich seit ausreichend langer Zeit sicher verwendet werden.

Bei Mikroorganismen und Enzymen, auf die nicht eine der oben genannten Ausnahmen zutrifft, sind Untersuchungen zur Genotoxizität (einschließlich Mutagenität) und eine Untersuchung zur subchronischen oralen Toxizität nötig. Untersuchungen zur Genotoxizität werden nicht durchgeführt, wenn lebende Zellen vorhanden sind.

Für Xenobiotika, auf die nicht eine der oben genannten Ausnahmen zutrifft, gilt Anhang II Unterabschnitt 3.2.2 uneingeschränkt.

Bei anderen Stoffen wird von Fall zu Fall über die Vorgehensweise entschieden; hierbei werden Grad und Pfade der Exposition berücksichtigt.

1.3.2.3. Bewertung der Sicherheit für die Verbraucher

Anhang II Unterabschnitt 3.2.3 findet uneingeschränkt auf Zusatzstoffe Anwendung, deren Zulassung für Tiere beantragt wird, die der Lebensmittelgewinnung dienen.

1.3.3. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer*

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung. Zusatzstoffe, die Enzyme und Mikroorganismen enthalten, gelten als das Atmungssystem sensibilisierend, es sei denn, ein überzeugender Nachweis wird erbracht, der das Gegenteil belegt.

1.3.4. *Untersuchungen zur Umweltsicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs*

Anhang II Unterabschnitt 3.4 kommt uneingeschränkt zur Anwendung. Bei Silierzusatzstoffen werden die Auswirkungen des Zusatzstoffs auf das Entstehen von Sickersaft beachtet, der während des Silierens aus der Miete oder dem Silo fließen.

▼B

1.4. **Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs**

Technologische Zusatzstoffe sollen die Eigenschaften von Futtermitteln verbessern oder stabilisieren, haben aber im Allgemeinen keine direkten biologischen Auswirkungen auf die Tierproduktion. Die Wirksamkeit des Zusatzstoffs muss anhand geeigneter Kriterien, die in anerkannten Verfahren herangezogen werden, durch einen Vergleich mit geeigneten Kontrollfuttermitteln unter den für die Praxis vorgesehenen Verwendungsbedingungen nachgewiesen werden.

Die Wirksamkeit wird anhand von *In-vitro*-Untersuchungen bewertet; dies gilt nicht für Stoffe zur Beherrschung einer Kontamination mit Radionukliden. Die für die einzelnen Funktionsgruppen geeigneten Endpunkte sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Endpunkte für verschiedene technologische Zusatzstoffe

Funktionsgruppe	Endpunkte für den Nachweis der Wirksamkeit
a) Konservierungsmittel	Hemmung des mikrobiellen Wachstums, insbesondere des Wachstums von biotischen Organismen und Verderbnisorganismen. Der Zeitraum, während dessen laut Antrag eine konservierende Wirkung vorliegt, wird nachgewiesen.
b) Antioxidationsmittel	Schutz gegen oxidative Schädigungen der wichtigsten Nährstoffe bzw. Bestandteile während der Verarbeitung und/oder Lagerung von Futtermitteln. Der Zeitraum, während dessen laut Antrag eine schützende Wirkung vorliegt, wird nachgewiesen.
c) Emulgatoren	Bildung bzw. Aufrechterhaltung stabiler Emulsionen, die aus eigentlich nicht mischbaren oder kaum mischbaren Futtermittelbestandteilen bestehen
d) Stabilisatoren	Aufrechterhaltung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit von Futtermitteln
e) Verdickungsmittel	Viskosität der Futtermittelausgangserzeugnisse oder Futtermittel
f) Geliermittel	Bildung eines Gels, wodurch sich die Textur des Futtermittels ändert
g) Bindemittel	Härte der Pellets, Verlauf der Pelletierung
h) Stoffe zur Beherrschung einer Kontamination mit Radionukliden	Nachweis der verringerten Kontamination von Lebensmitteln tierischen Ursprungs
i) Trennmittel	Fließfähigkeit. Der Zeitraum, während dessen laut Antrag eine trennende Wirkung vorliegt, wird nachgewiesen.
j) Säureregulatoren	pH-Wert und/oder Pufferkapazität in Futtermitteln
k) Silierzusatzstoffe	— Verbesserte Silageerzeugung; — Hemmung unerwünschter Mikroorganismen; — Verringerung des Sickersaftes; — erhöhte aerobe Stabilität
l) Vergällungsmittel	Dauerhafte Identifizierung von Futtermittel-Ausgangserzeugnissen, die nicht rückgängig gemacht werden kann

Silierzusatzstoffe

Zum Nachweis der im Antrag erwähnten Wirkung auf den Vorgang des Silierens ([2]) werden gesonderte Untersuchungen durchgeführt. Die Untersuchungen werden an einer Probe jeder der folgenden Kategorien vorgenommen (wenn es um alle oder unbestimmte Arten von Futtermitteln geht):

([2]) Im Sinne dieser Verordnung bezeichnet der Ausdruck „Silieren“ einen Vorgang, mit dem die natürliche Zersetzung organischen Materials durch Säuerung unter Lauftabschluss eingedämmt wird, die durch natürliche Fermentation und/oder den Zusatz von Silierzusatzstoffen bewirkt wird.

▼B

— leicht zu silierendes Futter: >3 % lösliche Kohlenhydrate in Grünfutter (z. B. Maisganzpflanze, Weidelgras, Trespe oder Zuckerrübenschnitzel);

— mäßig schwer zu silierendes Futter: 1,5 % bis 3,0 % lösliche Kohlenhydrate in Grünfutter (z. B. Rispengras, Schwingel oder angewelkte Luzerne);

— schwer zu silierendes Futter: <1,5 % lösliche Kohlenhydrate in Grünfutter (z. B. Knaulgras oder Leguminosen).

Beschränkt sich ein Antrag auf Unterkategorien von Futtermitteln, die anhand der Trockenmasse beschrieben werden, wird der Trockenmassebereich ausdrücklich angeführt. Es werden drei Untersuchungen mit Material durchgeführt, die diesen Bereich repräsentieren; falls möglich, werden dazu Proben unterschiedlichen pflanzlichen Ursprungs verwendet.

Für die einzelnen Futtermittel sind eigene Untersuchungen erforderlich.

Die Untersuchungen dauern in der Regel 90 Tage oder länger und werden bei einer gleichmäßigen Temperatur durchgeführt (empfohlen wird der Bereich zwischen 15 °C und 25 °C). Ein kürzerer Zeitraum muss begründet werden.

Im Allgemeinen werden die folgenden Parameter im Vergleich zur negativen Kontrolle gemessen:

— Trockenmasse und berechnete Trocknungsverluste (um flüchtige Stoffe korrigiert);

— Sinken des pH-Werts;

— Konzentration an flüchtigen Fettsäuren (z. B. Essigsäure, Buttersäure und Propionsäure) und Konzentration an Milchsäure;

— Konzentration an Alkoholen (Ethanol);

— Konzentration an Ammoniak (g/kg Gesamtstickstoff) und

— Gehalt an wasserlöslichen Kohlenhydraten.

Zusätzlich werden zur Untermauerung der vorgesehenen Wirkung gegebenenfalls andere mikrobiologische und chemische Parameter bewertet (z. B. Anzahl der Hefearten, die Lactate assimilieren, Anzahl der Clostridien, Listerien sowie biogene Amine).

Eine gewünschte Wirkung zur Verringerung des Sickersaftes wird anhand der gesamten Abflussmenge bewertet, die während des ganzen Untersuchungszeitraums entsteht; hierbei wird die zu erwartende Auswirkung auf die Umwelt (z. B. Ökotoxizität des Sickersaftes oder biochemischer Sauerstoffbedarf) berücksichtigt. Die Verringerung des Sickersaftes wird direkt nachgewiesen. Das Silo muss eine derartige Kapazität haben, dass sich Sickersaft unter Anwendung von Druck freisetzen lässt. Die Untersuchung dauert in der Regel 50 Tage. Ein davon abweichender Zeitraum wird begründet.

Eine erhöhte aerobe Stabilität wird im Vergleich mit einer negativen Kontrolle belegt. Untersuchungen zur Stabilität werden nach der Exposition gegenüber Luft für mindestens sieben Tage durchgeführt; der Zusatzstoff soll im Vergleich zu einer negativen Kontrolle nachweislich zu einer mindestens zwei Tage längeren Stabilität. Führen. Es wird empfohlen, den Versuch bei einer Umgebungstemperatur von 20 °C und einem Temperaturanstieg von 3 °C oder mehr gegenüber der Umgebungstemperatur durchzuführen; der Temperaturanstieg wird als Anzeichen von Instabilität betrachtet. Anstelle der Temperatur kann die CO_2-Produktion gemessen werden.

1.5. **Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung**

Dieser Abschnitt kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung. Das heißt, ein Plan zur marktbegleitenden Beobachtung ist nur bei Zusatzstoffen erforderlich, die aus GVO bestehen oder daraus hergestellt wurden.

▼B

2. **SENSORISCHE ZUSATZSTOFFE**

2.1. **Farbstoffe**

2.1.1. *Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers*

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

2.1.2. *Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden*

Anhang II Abschnitt II kommt wie folgt zur Anwendung:

— Für Zusatzstoffe, die nicht mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, gelten die Unterabschnitte 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6;

— für die übrigen Zusatzstoffe, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, gilt der gesamte Abschnitt II.

2.1.3. *Abschnitt III: Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs*

Anhang II Unterabschnitt 3.3 gilt uneingeschränkt für jeden Zusatzstoff.

1. Auf Stoffe, die bei Verfütterung an Tiere, Lebensmitteln tierischen Ursprungs Farbe geben, findet Anhang II Abschnitt III Unterabschnitte 3.1, 3.2 und 3.4 uneingeschränkt Anwendung.

2. Bei Stoffen, die einem Futtermittel Farbe geben oder die Farbe in einem Futtermittel wiederherstellen, werden Untersuchungen gemäß Abschnitt III Unterabschnitt 3.1 an Tieren durchgeführt, denen die empfohlene Dosis des Zusatzstoffs verabreicht wird. Auch Nachweise auf der Grundlage vorhandener wissenschaftlicher Literatur können vorgelegt werden. Anhang II Abschnitt III Unterabschnitte 3.2 und 3.4 kommt zur Anwendung.

3. Bei Stoffen, die die Farbe von Zierfischen oder -vögeln positiv beeinflussen, sind Untersuchungen gemäß Abschnitt III Unterabschnitt 3.1 erforderlich; diese werden an Tieren durchgeführt, denen die empfohlene Dosis des Zusatzstoffs verabreicht wird. Auch Nachweise auf der Grundlage vorhandener wissenschaftlicher Literatur können vorgelegt werden. Allerdings sind Untersuchungen gemäß den Unterabschnitten 3.2 und 3.4 nicht nötig.

2.1.4. *Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs*

Anhang II Abschnitt IV kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

a) Stoffe, die bei Verfütterung an Tiere Lebensmitteln tierischen Ursprungs Farbe geben:

Änderungen der Farbe von Erzeugnissen, die aus Tieren gewonnen werden, denen der Zusatzstoff unter den empfohlenen Verwendungsbedingungen verabreicht wurde, werden mit geeigneten Methoden gemessen. Es wird nachgewiesen, dass die Verwendung des Zusatzstoffs die Stabilität des Erzeugnisses oder die organoleptischen und ernährungsphysiologischen Eigenschaften des Lebensmittels nicht negativ beeinflusst. Sind die Auswirkungen eines bestimmten Stoffs auf die Zusammensetzung bzw. die Eigenschaften tierischer Erzeugnisse gut dokumentiert, so lässt sich die Wirksamkeit grundsätzlich auch durch andere Untersuchungen (z. B. Bioverfügbarkeitsstudien) ausreichend nachweisen.

b) Stoffe, die einem Futtermittel Farbe geben oder die Farbe in einem Futtermittel wiederherstellen:

Die Wirksamkeit wird durch geeignete Laboruntersuchungen nachgewiesen, die die vorgesehenen Verwendungsbedingungen im Vergleich mit Kontrollfuttermitteln widerspiegeln.

▼B

c) Stoffe, die die Farbe von Zierfischen und -vögeln positiv beeinflussen:

Es werden Untersuchungen zum Nachweis der Wirkung an Tieren vorgenommen, denen die empfohlene Dosis des Zusatzstoffs verabreicht wird. Änderungen der Farbe werden mit geeigneten Methoden gemessen. Die Wirksamkeit kann auch durch andere Untersuchungen (z. B. Bioverfügbarkeitsstudien) oder durch Bezugnahme auf wissenschaftliche Literatur belegt werden.

2.1.5. *Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung*

Dieser Abschnitt kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung. Das heißt, ein Plan zur marktbegleitenden Beobachtung ist nur bei Zusatzstoffen erforderlich, die aus GVO bestehen oder daraus hergestellt wurden.

2.2. **Aromastoffe**

2.2.1. *Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers*

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

2.2.2. *Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden*

Im Allgemeinen werden, im Fall der Gruppe „natürliche Produkte“, Ganzpflanzen, Tiere und andere Organismen, deren Bestandteile oder Erzeugnisse daraus, die daraus mittels einfacher Behandlung wie Zerkleinern, Mahlen oder Trocknen gewonnen werden (z. B. viele Kräuter und Gewürze), nicht als unter die Funktionsgruppe „Aromastoffe“ der Kategorie „sensorische Zusatzstoffe“ fallend, betrachtet.

Zum Zweck der Prüfung von Anträgen zu diesen Stoffen werden Aromastoffe wie folgt eingeteilt:

1. Natürliche Produkte:

   1.1. Natürliche Produkte, botanisch definiert

   1.2. Natürliche Produkte, nichtpflanzlichen Ursprungs

2. Natürliche oder die ihnen entsprechenden synthetischen chemisch definierten Aromastoffe

3. Künstliche Aromastoffe

   Es wird die jeweilige Gruppe angegeben, zu der der Stoff gehört, der Gegenstand des Antrags ist. Lässt sich der Stoff keiner der oben genannten Gruppen zuordnen, wird darauf hingewiesen und eine Begründung angeführt.

2.2.2.1. Charakterisierung des Wirkstoffs/Wirkorganismus bzw. der Wirkstoffe/Wirkorganismen

Anhang II Unterabschnitt 2.2 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

Ferner gilt Folgendes:

So vorhanden, werden bei allen Gruppen von Aromastoffen immer die einschlägigen Identifikationsnummern angegeben, die speziell für die Identifizierung von Aromastoffen in Futtermitteln und Lebensmitteln verwendet werden (wie FLAVIS-Nummern ([3]), CoE-Nummern ([4]), Nummern des JECFA, CAS-Nummern ([5]) oder Nummern eines anderen international anerkannten Nummerierungssystems).

([3]) Identifikationsnummer für chemisch definierte Aromastoffe in FLAVIS, dem Flavour Information System der EU; hierbei handelt es sich um die Datenbank im Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 1565/2000 der Kommission vom 18. Juli 2000 (ABl. L 180 vom 19.7.2000, S. 8) zur Festlegung der Maßnahmen, die für die Verabschiedung eines Bewertungsprogramms gemäß der Verordnung (EG) Nr. 2232/96 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 299 vom 23.11.1996, S. 1) erforderlich sind.

([4]) CoE-Nr.: vom Europarat in seinem Bericht Nr. 1 „Natural sources of flavourings“ (Natürliche Aromaquellen), Bd. I, Straßburg, 2000, und in darauf folgenden Bänden verwendete Nummer für botanisch definierte Aromastoffe.

([5]) CAS-Nummer (CAS-Nr.): Registriernummer des Chemical Abstracts Service; eindeutige Identifikationsnummer für chemische Stoffe, die in Verzeichnissen chemischer Stoffe weithin verwendet wird.

▼B

1. Natürliche Produkte, botanisch definiert

Die Beschreibung der botanisch definierten natürlichen Produkte umfasst den wissenschaftlichen Namen der Ursprungspflanze, Angaben zu ihrer Einordnung in die botanische Nomenklatur (Familie, Gattung, Art, gegebenenfalls Unterart und Varietät); ferner enthält sie die gebräuchlichen Bezeichnungen und Synonyme in möglichst vielen europäischen Sprachen oder, falls verfügbar, in einer oder mehreren anderen Sprachen (etwa in derjenigen bzw. denjenigen an Anbau- oder Ursprungsort(en)). Die genutzten Bestandteile der Pflanze (Blätter, Blüten, Samen, Früchte, Knollen usw.) werden angegeben; bei weniger bekannten Pflanzen werden Anbauort und Bestimmungskriterien erwähnt und sonstige einschlägige Angaben gemacht. Die Hauptbestandteile des Extrakts werden identifiziert, und deren Menge, Spektrum oder Variabilität wird angegeben. Verunreinigungen werden gemäß Anhang II Unterabschnitt 2.1.4 besonders berücksichtigt. Ebenfalls werden die Konzentrationen von Stoffen aufgeführt, die für Mensch und Tier toxikologisch bedenklich ([6]) sind und in der Pflanze vorkommen können, aus der das Extrakt hergestellt wird.

Die pharmakologischen oder ähnlichen Eigenschaften der Ursprungspflanze, ihrer Bestandteile oder der aus ihr gewonnenen Stoffe werden umfassend untersucht und dargelegt.

2. Natürliche Produkte, nichtpflanzlichen Ursprungs

Es kann analog zu oben Gesagtem vorgegangen werden.

3. Natürliche oder die ihnen entsprechenden synthetischen chemisch definierten Aromastoffe

Zusätzlich zu den allgemeinen Angaben gemäß Anhang II Unterabschnitt 2.2.1.1 wird der Ursprung des Aromastoffs angeführt.

2.2.2.2. Herstellungsverfahren

Anhang II Unterabschnitt 2.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

Im Fall von natürlichen Produkten, die nicht chemisch definiert sind, also üblicherweise bei komplexen Mischungen, die durch Extraktion gewonnen werden und aus zahlreichen Verbindungen bestehen, wird das Extraktionsverfahren genau beschrieben. Es wird empfohlen, das Extraktionsverfahren mittels der einschlägigen Benennungen zu beschreiben, die weithin für botanisch definierte Aromastoffe verwendet werden, wie etwa ätherisches Öl, Absolues, Tinktur, Extrakt und ähnliche Ausdrücke ([7]). Folgendes wird angegeben: die eingesetzten Extraktionslösungsmittel, die Schutzmaßnahmen zur Vermeidung von Lösungsmittelrückständen und die Rückstandsmengen, wenn diese toxikologisch bedenklich sind und sich technisch nicht vermeiden lassen. Die Beschreibung des Extrakts kann einen Verweis auf das Extraktionsverfahren enthalten.

2.2.2.3. Analysemethoden

1. Bei natürlichen Produkten (botanisch definiert oder nichtpflanzlichen Ursprungs), die keine für Mensch oder Tier toxikologisch bedenklichen Stoffe enthalten, kann die geforderte Standard-Analysemethode gemäß Anhang II Unterabschnitt 2.6 durch eine einfachere qualitative Analysemethode ersetzt werden, die für die wichtigsten oder typischen Bestandteile des Naturprodukts geeignet ist.

([6]) Im Sinne dieses Abschnitts dieser Verordnung bezeichnet der Ausdruck „toxikologisch bedenklicher Stoff“ einen Stoff, für den eine zulässige tägliche (Tolerable Daily Intake, TDI) oder wöchentliche Dosis (Tolerable Weekly Intake, TWI), eine ADI oder eine Verwendungsbeschränkung gilt, oder einen Ausgangsstoff gemäß der Richtlinie 88/388/EWG des Rates vom 22. Juni 1988 über Aromen zur Verwendung in Lebensmitteln und über Ausgangsstoffe für ihre Herstellung oder einen unerwünschten Stoff.

([7]) Entsprechende Definitionen sind enthalten in Europarat, Bericht Nr. 1 „Natural sources of flavourings“ (Natürliche Aromaquellen), Bd. I, Straßburg, 2000.

▼B

2. Bei natürlichen oder dem ihnen entsprechenden synthetischen, chemisch definierten Aromastoffen, die keine für Mensch oder Tier toxikologisch bedenklichen Stoffe sind, kann die geforderte Standard-Analysemethode gemäß Anhang II Abschnitt 2.6 durch eine einfachere qualitative Analysemethode ersetzt werden, die sich für diesen Zweck eignet.

Anhang II Unterabschnitt 2.6 kommt bei allen übrigen Aromastoffen uneingeschränkt zur Anwendung; dazu zählen etwa die natürlichen Extrakte, die toxikologisch bedenkliche Stoffe enthalten, natürliche oder den ihnen entsprechenden synthetischen chemisch definierten Aromastoffe, die selbst toxikologisch bedenklich sind, sowie künstliche Aromastoffe.

2.2.3. *Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs*

Für alle Aromastoffe werden die errechneten Werte der Exposition der Tiere und der Aufnahme angegeben, sowohl im Hinblick auf die natürliche Exposition als auch auf die Exposition gegenüber zugesetzten Aromastoffen in Futtermitteln.

Bei Aromastoffen, die zur Gruppe der künstlichen Aromastoffe gehören, kommt Anhang II Abschnitt III uneingeschränkt zur Anwendung.

2.2.3.1. Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten

1. Natürliche Produkte (botanisch definiert oder nichtpflanzlichen Ursprungs)

Die Sicherheit dieser Stoffe kann auf der Grundlage ihrer wichtigsten und typischen Bestandteile und unter Beachtung bekannter toxikologisch bedenklicher Stoffe bewertet werden. Sind die wichtigsten oder typischen Bestandteile noch nicht als chemisch definierte Aromastoffe oder als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen, so muss überprüft werden, ob sie für Mensch oder Tier toxikologisch bedenklich sind; ferner müssen die einschlägigen toxikologischen Eigenschaften gemäß Anhang II Unterabschnitt 3.1 aufgeführt werden.

2. Natürliche oder die ihnen entsprechenden synthetischen chemisch definierten Aromastoffe

Sind diese Stoffe bereits als Aromastoffe für den menschlichen Verzehr zugelassen, kann die Sicherheit für die Zieltierarten bewertet werden, indem die vom Antragsteller vorgeschlagene Menge, die die Zieltierart in Futtermitteln aufnimmt, verglichen wird mit der Menge für den menschlichen Verzehr. Es werden die Daten zum Stoffwechsel und zur Toxikologie vorgelegt, auf denen die Bewertung für den menschlichen Verzehr beruhte.

In allen anderen Fällen — wenn also die aufgenommenen Mengen nicht ähnlich sind (falls beispielsweise die vom Antragsteller für das Zieltier vorgeschlagene aufgenommene Menge bedeutend größer ist als die Menge für den menschlichen Verzehr, oder wenn der Stoff nicht für Lebensmittel zugelassen ist) — kann die Sicherheit der Zieltiere unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren bewertet werden: Grundsatz des Schwellenwerts toxikologischer Bedenklichkeit ([8]), verfügbare Daten zum Stoffwechsel und zur Toxikologie verwandter Verbindungen, strukturelle Warnungen (analog zur Verordnung (EG) Nr. 1565/2000 der Kommission vom 18. Juli 2000 zur Festlegung der Maßnahmen, die für die Verabschiedung eines Bewertungsprogramms gemäß der Verordnung (EG) Nr. 2232/96 des Europäischen Parlaments und des Rates erforderlich sind ([9]).

([8]) Der vom JECFA (FAO/WHO, Food Additive Series 35, IPCS, WHO, Genf) vorgeschlagene Schwellenwert für die Zieltiere sollte angepasst werden, damit dem Gewicht des jeweiligen Tieres und der aufgenommenen Menge an Futtermitteln Rechnung getragen wird.

([9]) ABl. L 180 vom 19.7.2000, S. 8.

▼B

Toleranztests sind nur dann erforderlich, wenn die Schwellenwerte überschritten werden oder sich nicht bestimmen lassen.

2.2.3.2. Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher

Es wird der Nachweis erbracht, dass die Metaboliten des Aromastoffs keine Akkumulation von Stoffen im Tier bewirken, die für den Menschen toxikologisch bedenklich sind. Falls die Verwendung des im Antrag genannten Aromastoffs in Futtermitteln zu entsprechenden Rückständen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs führt, wird die Exposition der Verbraucher genau berechnet.

a) Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen

1. Natürliche Produkte (botanisch definiert oder nichtpflanzlichen Ursprungs)

Die Bewertung der Sicherheit dieser Stoffe — als Aromastoffe in Futtermitteln — für den Menschen in Bezug auf dessen Stoffwechsel kann sich auf die Untersuchungen zum Stoffwechsel (am Zieltier) und die Untersuchungen zu den Rückständen der wichtigsten und typischen Bestandteile sowie auf das Nichtvorhandensein toxikologisch bedenklicher Stoffe im Extrakt stützen.

Sind die wichtigsten oder typischen Bestandteile noch nicht als chemisch definierte Aromastoffe zugelassen oder ist die vom Zieltier in Futtermitteln aufgenommene Menge bedeutend größer als die Menge, die der Mensch in Lebensmitteln aufnimmt, so kommt Anhang II Unterabschnitt 3.2.1 uneingeschränkt zur Anwendung.

2. Natürliche oder die ihnen entsprechenden synthetischen chemisch definierten Aromastoffe

Sind diese Erzeugnisse noch nicht als Aromastoffe für den menschlichen Verzehr zugelassen oder ist die vom Antragsteller vorgeschlagene Menge, die das Zieltier in Futtermitteln aufnimmt, bedeutend größer als die Menge, die der Mensch in Lebensmitteln aufnimmt, so werden die verfügbaren Daten über die Pharmakokinetik angegeben; diese werden dazu genutzt, die potenzielle Akkumulation in essbaren Geweben und Produkten gemäß Anhang II Unterabschnitt 3.2.1 zu bewerten.

b) Toxikologische Untersuchungen

1. Natürliche Produkte (botanisch definiert oder nichtpflanzlichen Ursprungs)

Die Bewertung der Sicherheit dieser Stoffe für den Menschen, wenn sie als Aromastoffe in Futtermitteln verwendet werden, kann sich auf die toxikologischen Daten der wichtigsten und typischen Bestandteile und auf das Nichtvorhandensein toxikologisch bedenklicher Stoffe im Extrakt stützen.

Eine vollständige Reihe toxikologischer Untersuchungen ist erforderlich, wenn die Untersuchungen zum Stoffwechsel der wichtigsten oder typischen Verbindungen zeigen, dass eine Akkumulation in tierischen Geweben oder Produkten vorliegt und beim Zieltier der Schwellenwert der toxikologischen Bedenklichkeit überschritten wird. Diese vollständige Reihe toxikologischer Untersuchungen umfasst Untersuchungen zur Genotoxizität (einschließlich Mutagenität) und eine Untersuchung zur subchronischen oralen Toxizität gemäß Anhang II Unterabschnitt 3.2.2.

▼B

2. Natürliche oder die ihnen entsprechenden synthetischen chemisch definierten Aromastoffe

Eine vollständige Reihe toxikologischer Untersuchungen mit Untersuchungen zur Genotoxizität (einschließlich Mutagenität) und einer Untersuchung zur subchronischen oralen Toxizität gemäß Anhang II Unterabschnitt 3.2.2 ist erforderlich, wenn die Untersuchungen zum Stoffwechsel dieser Aromastoffe zeigen, dass eine Akkumulation in tierischen Geweben oder Produkten vorliegt und beim Zieltier der Schwellenwert der toxikologischen Bedenklichkeit überschritten wird.

2.2.3.3. Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

2.2.3.4. Untersuchungen zur Umweltsicherheit bei der Verwendung des Zusatzstoffs

Anhang II Unterabschnitt 3.4 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

2.2.4. *Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs*

Die Aromaeigenschaften werden — in der Regel anhand veröffentlichter Literatur — nachgewiesen. Dies kann auch auf der Grundlage von Erfahrungen mit der praktischen Verwendung erfolgen, falls sich auf solche zurückgreifen lässt; andernfalls sind möglicherweise Untersuchungen an Tieren erforderlich.

Zeigt der Stoff, der Gegenstand des Antrags ist, im Futtermittel, im Tier oder in Lebensmitteln tierischen Ursprungs andere Wirkungen als die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 für Aromstoffe festgelegte Wirkung, muss dies umfassend untersucht und dargelegt werden.

2.2.5. *Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung*

Dieser Abschnitt kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung. Das heißt, ein Plan zur marktbegleitenden Beobachtung ist nur bei Zusatzstoffen erforderlich, die aus GVO bestehen oder daraus hergestellt wurden.

3. **ERNÄHRUNGSPHYSIOLOGISCHE ZUSATZSTOFFE**

3.1. **Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers**

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

3.2. **Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden**

Anhang II Abschnitt II kommt wie folgt zur Anwendung:

— Für Zusatzstoffe, die nicht mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, gelten die Unterabschnitte 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6;

— für die übrigen Zusatzstoffe, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, gilt der gesamte Abschnitt II.

3.3. **Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs**

3.3.1. *Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten*

3.3.1.1. Untersuchungen zur Toleranz bei den Zieltierarten

1. Keine Untersuchungen sind erforderlich bei Harnstoff, Aminosäuren, deren Salzen und Analoge, die gemäß der Richtlinie 82/471/EWG zugelassen sind, sowie bei Verbindungen von Spurenelementen und bei Vitaminen, Provitaminen und ähnlich wirkenden Stoffen, die chemisch eindeutig beschrieben sind, die kein Akkumulationspotenzial besitzen und die bereits gemäß der Richtlinie 70/524/EWG zugelassen sind.

▼B

2. Bei den Zusatzstoffen, die zur Funktionsgruppe „Vitamine, Provitamine und chemisch definierte Stoffe mit ähnlicher Wirkung“ gehören und über ein Akkumulationspotenzial verfügen, muss die Toleranz nur für die Verbindungen nachgewiesen werden, bei denen sich die Wirksamkeit voraussichtlich oder nachweislich von der Wirksamkeit des bzw. der hinlänglich bekannten Vitamine unterscheidet. In bestimmten Fällen können Elemente des Toleranztests (Versuchsaufbau oder Kriterien) mit einer der Wirksamkeitsstudien gekoppelt werden.

3. Die Toleranz wird nachgewiesen für Harnstoff-Derivate, Analoge von Aminosäuren und Verbindungen von Spurenelementen, die noch nicht zugelassen sind. Für die Fermentationsprodukte muss die Toleranz nachgewiesen werden, es sei denn, der Wirkstoff ist von der Vorstufe des Fermentationsprodukts getrennt und hochrein, oder die sichere Verwendung des Produktionsorganismus in der Vergangenheit ist nachgewiesen und seine Biologie genau bekannt, sodass sich ein Potenzial für die Produktion toxischer Metaboliten ausschließen lässt.

4. Bezieht sich der Antrag auf alle Tierarten bzw. -kategorien, ist ein auf den neuesten Erkenntnissen beruhender Toleranztest an der empfindlichsten Tierart (oder sogar an einem geeigneten Versuchstier) ausreichend.

3.3.1.2. Untersuchungen in Bezug auf Mikroorganismen

Anhang II Unterabschnitt 3.1.2 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

3.3.2. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher*

3.3.2.1. Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen

Untersuchungen zum Stoffwechsel sind in der Regel nicht erforderlich. Bei Harnstoff-Derivaten wird der Stoffwechsel im Pansen im Zuge der Wirksamkeitsstudien untersucht.

Untersuchungen zu Rückständen oder Deposition sind nur bei den Zusatzstoffen erforderlich, die zur Funktionsgruppe „Vitamine, Provitamine und chemisch definierte Stoffe mit ähnlicher Wirkung“ gehören und über ein Potenzial der Akkumulation im Körper verfügen, sowie bei der Funktionsgruppe „Verbindungen von Spurenelementen“, wenn deren Bioverfügbarkeit verbessert wurde. In diesem Fall kommt das in Anhang II Unterabschnitt 3.2.1 beschriebene Verfahren nicht zur Anwendung. Es müssen lediglich die in den Geweben oder Produkten vorhandenen Mengen verglichen werden: die Mengen im Fall der Gruppe, der die Höchstdosis des im Antrag genannten Stoffs verabreicht wurde, und die Mengen bei einer positiven Kontrolle (Vergleichssubstanz).

3.3.2.2. Toxikologische Untersuchungen

Diese sind bei Fermentationsprodukten und noch nicht zugelassenen Zusatzstoffen erforderlich. Bei Fermentationsprodukten müssen die Ergebnisse von Untersuchungen zur Genotoxizität und zur subchronischen Toxizität vorgelegt werden, es sein denn,

1. der Wirkstoff ist von der Vorstufe des Fermentationsprodukts getrennt und hochrein oder

2. die sichere Verwendung des Produktionsorganismus in der Vergangenheit ist nachgewiesen und seine Biologie ausreichend bekannt, sodass sich ein Potenzial für die Produktion toxischer Metaboliten ausschließen lässt.

Gehört der Produktionsorganismus zu einer Gruppe, zu der auch einige Stämme gerechnet werden, die Toxine produzieren, wird deren Vorhandensein ausdrücklich ausgeschlossen.

3.3.2.3. Bewertung der Sicherheit für die Verbraucher

Anhang II Unterabschnitt 3.2.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

▼B

3.3.3. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Anwender bzw. Arbeitnehmer*

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

3.3.4. *Untersuchungen zur Umweltsicherheit des Zusatzstoffs für die Umwelt*

Bei neuartigen Wirkstoffen, die Verbindungen von Spurenelementen sind, kommt Anhang II Unterabschnitt 3.4 uneingeschränkt zur Anwendung.

3.4. **Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs**

Untersuchungen zur Wirksamkeit sind nicht erforderlich bei Harnstoff, Aminosäuren, deren Salzen und Analoge, die bereits als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen sind, bei Verbindungen von Spurenelementen, die bereits als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen sind, sowie bei Vitaminen, Provitaminen und chemisch definierten Stoffen mit ähnlicher Wirkung, die bereits als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen sind.

Eine Kurzzeit-Wirksamkeitsstudie ist erforderlich bei Harnstoff, Salzen und Analoge von Aminosäuren, die noch nicht als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen sind, bei Verbindungen von Spurenelementen, die noch nicht als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen sind, sowie bei Vitaminen, Provitaminen und chemisch definierten Stoffen mit ähnlicher Wirkung, die noch nicht als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen sind.

Bei anderen Stoffen, die laut Antrag eine ernährungsphysiologische Wirkung haben, wird mindestens eine Langzeit-Wirksamkeitsstudie gemäß Anhang II Abschnitt 4 verlangt.

Erforderlichenfalls wird mit den Untersuchungen nachgewiesen, dass der Zusatzstoff den ernährungsphysiologischen Bedarf der Tiere deckt. Die Untersuchungen werden an einer Versuchsgruppe mit Futtermitteln durchgeführt, bei der die Konzentration des Zusatzstoffs unter dem Bedarf der Tiere liegt. Allerdings werden Untersuchungen an einer Kontrollgruppe mit einem schwerwiegenden Mangel vermieden. Im Allgemeinen reicht es aus, die Wirksamkeit an einer einzigen Tierart oder -kategorie, einschließlich Versuchstieren, nachzuweisen.

3.5. **Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung**

Dieser Abschnitt kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung.

4. **ZOOTECHNISCHE ZUSATZSTOFFE**

4.1. **Andere zootechnische Zusatzstoffe als Enzyme und Mikroorganismen**

4.1.1. *Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers*

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

4.1.2. *Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden*

Anhang II Abschnitt II kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

4.1.3. *Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs*

4.1.3.1. Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten

Anhang II Unterabschnitt 3.1 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

▼B

4.1.3.2. Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher

1. Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen

Diese Untersuchungen sind nicht erforderlich, wenn

— der Stoff oder seine Metaboliten nachweislich in unveränderter Form ausgeschieden und kaum resorbiert werden oder

— der Stoff in Form einer bzw. mehrerer physiologischer Verbindungen resorbiert wird.

Keine Untersuchungen zum Stoffwechsel sind erforderlich, wenn der Stoff von Natur aus in großen Mengen in Lebensmitteln oder Futtermitteln vorkommt oder ein natürlicher Bestandteil von Körperflüssigkeiten oder -geweben ist. In den Fällen, in denen Untersuchungen zu den Rückständen verlangt werden, können sich diese jedoch auf den Vergleich der Mengen in Geweben/Produkten bei einer Gruppe, der der Zusatzstoff nicht verabreicht wurde, und bei einer Gruppe, der die empfohlene Höchstdosis verabreicht wurde, beschränken.

In allen anderen Fällen gilt Anhang II Unterabschnitt 3.2.1 uneingeschränkt.

2. Toxikologische Untersuchungen

Toxikologische Untersuchungen sind nicht erforderlich, wenn der Stoff in Form einer bzw. mehrerer physiologischer Verbindungen resorbiert wird.

Bei Xenobiotika kommt Anhang II Unterabschnitt 3.2.2 uneingeschränkt zur Anwendung.

Bei anderen Stoffen wird von Fall zu Fall über die Vorgehensweise entschieden, wobei Grad und Pfade der Exposition berücksichtigt werden; fehlen irgendwelche der in diesem Unterabschnitt geforderten Daten, wird dies umfassend begründet.

3. Bewertung der Sicherheit für die Verbraucher

Anhang II Unterabschnitt 3.2.3 gilt uneingeschränkt für Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen.

4.1.3.3. Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

4.1.3.4. Untersuchungen zur Umweltsicherheit bei der Verwendung des Zusatzstoffs

Anhang II Unterabschnitt 3.4 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

4.1.4. *Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs*

Anhang II Abschnitt IV kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

1. Zusatzstoffe, die die Tierproduktion, die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere positiv beeinflussen, Funktionsgruppe „sonstige zootechnische Zusatzstoffe“

Die Wirksamkeit lässt sich nur im Hinblick auf jede einzelne Zieltierart oder -kategorie nachweisen. Je nach den Eigenschaften des Zusatzstoffs kann die Bewertung der Ergebnisse entweder auf Leistungsmerkmalen (z. B. Futterverwertung, durchschnittliche Gewichtszunahme pro Tag, Erhöhung der Menge tierischer Erzeugnisse) beruhen oder sich auf die Zusammensetzung des Tierkörpers, die Leistung des Bestands oder Parameter im Hinblick auf die Fortpflanzung oder den Tierschutz stützen. Die Wirkungsweise lässt sich mittels Kurzzeit-Wirksamkeitsstudien oder Laboruntersuchungen mit einem einschlägigen Endpunkt nachweisen.

▼B

2. Zusatzstoffe, die die ökologischen Folgen der Tierproduktion positiv beeinflussen

Bei den Zusatzstoffen, die die Umwelt positiv beeinflussen (z. B. durch die Ausscheidung geringerer Mengen an Stickstoff oder Phosphor, die verringerte Bildung von Methan, Geruchsbelästigung), kann die Wirksamkeit an der Zieltierart mittels drei Kurzzeit-Wirksamkeitsstudien nachgewiesen werden, wenn sich an den betreffenden Tieren bedeutende positive Auswirkungen feststellen lassen. Bei den Untersuchungen wird die Möglichkeit einer adaptiven Reaktion auf den Zusatzstoff berücksichtigt.

4.1.5. *Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung*

Dieser Abschnitt kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung.

4.2. **Zootechnische Zusatzstoffe: Enzyme und Mikroorganismen**

4.2.1. *Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers*

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

4.2.2. *Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden*

Anhang II Abschnitt II kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

4.2.3. *Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs*

4.2.3.1. Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten

Anhang II Abschnitt 3.1.1 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

Den Antragstellern wird empfohlen, wann immer möglich der Versuchsgruppe mindestens eine hundertfache Überdosis zu verabreichen und in der Folge die Anzahl der erforderlichen Endpunkte zu verringern. Zu diesem Zweck kann der Zusatzstoff in konzentrierter Form verabreicht werden. Die Konzentration wird durch eine Verringerung der Menge vorhandener Träger angepasst, allerdings muss das Verhältnis zwischen dem Wirkstoff/Wirkorganismus bzw. den Wirkstoffen/Wirkorganismen und den anderen Fermentationsprodukten das gleiche sein wie im Endprodukt. Bei Enzymen enthalten die Futtermittel das geeignete Substrat bzw. die geeigneten Substrate.

Anhang II Abschnitt 3.1.2 findet uneingeschränkt Anwendung auf alle Mikroorganismen und die Enzyme, die eine unmittelbare katalytische Wirkung auf Teile der Mikroflora und -fauna haben, oder von denen angenommen wird, dass sie Mikroflora und -fauna im Darm beeinflussen.

Tritt eine neuartige Exposition auf oder nimmt die Exposition gegenüber Mikroorganismen bedeutend zu, können zusätzliche Untersuchungen erforderlich sein, die belegen, dass keine negativen Auswirkungen auf die kommensale Mikroflora und -fauna des Verdauungstrakts vorliegen. Bei Wiederkäuern ist die direkte Ermittlung der Anzahl der Mikroorganismen nur dann erforderlich, wenn Hinweise auf eine negative Veränderung der Funktion des Pansens vorliegen (in *vitro* gemessen als Verringerung der Konzentrationen flüchtiger Fettsäuren, der Verringerung der Propionat-Konzentration oder des Cellulose-Abbaus).

4.2.3.2. Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher

1. Untersuchungen zu Stoffwechsel und Rückständen sind nicht erforderlich

2. Toxikologische Untersuchungen gemäß Anhang II Unterabschnitt 3.2.2

▼B

Enzyme und Mikroorganismen sind nur ein Teil des ganzen Zusatzstoffs; dieser enthält meistens andere Bestandteile, die bei der Fermentation entstehen. Daher ist eine Untersuchung des Zusatzstoffs notwendig, damit sichergestellt wird, dass dieser keine mutagenen oder anderen für den Menschen möglicherweise schädlichen Stoffe beinhaltet, die in Lebensmitteln aus Tieren enthalten sind, denen ein mit dem Zusatzstoff behandeltes Futtermittel oder Wasser gegeben wurde.

Allerdings werden die meisten lebensfähigen Bakterien, die für die direkte oder indirekte orale Aufnahme durch Säugetiere (einschließlich des Menschen) bestimmt sind, aus Gruppen von Organismen ausgewählt, deren sichere Verwendung in der Vergangenheit nachgewiesen ist, oder aus Gruppen, bei denen die toxischen Gefahren genau bekannt sind. Darüber hinaus sind die Gefahren im Zusammenhang mit Mikroorganismen, die derzeit für die Herstellung von Enzymen genutzt werden, allgemein bekannt; sie werden durch moderne Herstellungsverfahren erheblich verringert. Daher sind bei Enzymen mikrobiellen Ursprungs und bei Mikroorganismen, deren sichere Verwendung in der Vergangenheit nachgewiesen ist und bei denen die Schritte der Fermentation genau festgelegt und allgemein bekannt sind, Untersuchungen zur Toxizität (z. B. zur oralen Toxizität oder zur Genotoxizität) nicht erforderlich. Allerdings werden sowohl bei lebenden Organismen als auch bei Organismen, die für die Herstellung von Enzymen genutzt werden, die einzelnen Aspekte gemäß Anhang II Unterabschnitt 2.2.2.2 immer behandelt.

Ist der Organismus oder seine Verwendung neu und liegen über die Biologie des (Produktions-)Organismus keine ausreichenden Erkenntnisse vor, mit denen ein Potenzial für die Produktion toxischer Metaboliten ausgeschlossen werden kann, werden Untersuchungen zur Genotoxizität und zur oralen Toxizität mit Zusatzstoffen durchgeführt, die lebensfähige Mikroorganismen oder Enzyme enthalten. In diesem Fall werden Untersuchungen zur Genotoxizität (einschließlich Mutagenität) und eine Untersuchung zur subchronischen oralen Toxizität vorgenommen. Es wird empfohlen, solche Untersuchungen mit der zellfreien Fermentationsbrühe oder im Fall einer Feststoff-Fermentation mit einem geeigneten Extrakt durchzuführen.

4.2.3.3. Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung, es sein denn

— Enzyme und Mikroorganismen, wie auch proteinartige Stoffe, gelten als das Atmungssystem sensibilisierend, es sei denn, es wird ein überzeugender Nachweis vorgelegt, welcher das Gegenteil belegt. In diesem Fall sind keine direkten Tests erforderlich;

— aufgrund der Formulierung des Zusatzstoffs (z. B. Mikroverkapselung) sind manche oder alle Untersuchungen nicht erforderlich. Dies wird angemessen begründet.

4.2.3.4. Untersuchungen zur Umweltsicherheit bei der Verwendung des Zusatzstoffs

Anhang II Unterabschnitt 3.4 findet uneingeschränkt Anwendung auf alle Mikroorganismen, die nicht aus dem Darm stammen oder nicht überall in der Umwelt vorkommen.

4.2.4. *Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs*

Anhang II Abschnitt IV kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

1. Zusatzstoffe, die die Tierproduktion, die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere positiv beeinflussen, Funktionsgruppe „sonstige zootechnische Zusatzstoffe“

▼B

Die Wirksamkeit lässt sich nur im Hinblick auf jede einzelne Zieltierart oder -kategorie nachweisen. Je nach den Eigenschaften des Zusatzstoffs kann die Bewertung der Ergebnisse entweder auf Leistungsmerkmalen (z. B. Futterverwertung, durchschnittliche Gewichtszunahme pro Tag, Erhöhung der Menge tierischer Erzeugnisse) beruhen oder sich auf die Zusammensetzung des Tierkörpers, die Leistung des Bestands oder Kriterien im Hinblick auf die Reproduktion oder den Tierschutz stützen. Die Wirkungsweise lässt sich mittels Kurzzeit-Wirksamkeitsstudien oder Laboruntersuchungen mit einem einschlägigen Endpunkt nachweisen.

2. Zusatzstoffe, die die ökologischen Folgen der Tierproduktion positiv beeinflussen

Bei den Zusatzstoffen, die die Umwelt positiv beeinflussen (z. B. durch die Ausscheidung geringerer Mengen an Stickstoff oder Phosphor, die verringerte Bildung von Methan oder weniger Geruchsbelästigung), kann die Wirksamkeit an der Zieltierart mittels drei Kurzzeit-Wirksamkeitsstudien nachgewiesen werden, wenn sich an den betreffenden Tieren bedeutende positive Auswirkungen feststellen lassen. Bei den Untersuchungen wird die Möglichkeit einer adaptiven Reaktion auf den Zusatzstoff berücksichtigt.

4.2.5. *Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung*

Dieser Abschnitt kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung.

5. KOKZIDIOSTATIKA UND HISTOMONOSTATIKA

5.1. Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

5.2. Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden

Anhang II Abschnitt II kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

5.3. Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs

5.3.1. *Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten*

Anhang II Unterabschnitt 3.1 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

5.3.2. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher*

Anhang II Unterabschnitt 3.2 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

5.3.3. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer*

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

5.3.4. *Untersuchungen zur Umweltsicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs*

Anhang II Unterabschnitt 3.4 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

5.4. Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs

Diese Zusatzstoffe schützen die Tiere vor den Folgen einer Invasion durch *Eimeria* spp. oder *Histomonas meleagridis*. Es wird Wert auf den Nachweis der besonderen Wirkungen des Zusatzstoffs (z. B. beobachtete Tierart) und seiner prophylaktischen Eigenschaften (z. B. Verringerung der Morbidität, Mortalität, Oozystenzahl und Läsionsrate) gelegt. Gegebenenfalls werden Angaben zu den Auswirkungen auf Wachstum und Futterverwertung (Mastgeflügel, Ersatz-Legehennen und -Kaninchen) sowie auf die Schlupffähigkeit (Brutvögel) gemacht.

▼B

Die geforderten Daten über die Wirksamkeit werden aus drei Arten von Untersuchungen an Zieltieren gewonnen:

— Künstliche Einzel- und Mischinfektionen;

— natürliche/künstliche Infektion zur Simulation der Verwendungsbedingungen;

— Feldversuche unter den tatsächlichen Verwendungsbedingungen.

Bei Untersuchungen mit künstlichen Einzel- und Mischinfektionen (z. B. Käfigbatterien für Geflügel) soll die relative Wirksamkeit gegen die Parasiten nachgewiesen werden; eine Wiederholung dieser Untersuchungen ist nicht nötig. Bei Untersuchungen zur Simulation der Verwendungsbedingungen sind drei aussagekräftige Ergebnisse erforderlich (z. B. Untersuchungen an Geflügel in Bodenhaltung, Untersuchungen an Kaninchen in Käfigbatterien). Ferner sind drei Feldversuche erforderlich, bei denen auch eine natürliche Infektion vorliegt.

5.5. **Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung**

Dieser Abschnitt des Anhangs II kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung.

6. **EXTRAPOLATION VON HAUPTTIERARTEN AUF NEBENTIERARTEN**

Nebentierarten sind in Artikel 1 Absatz 2 dieser Verordnung definiert.

Wird die Ausweitung einer bereits zugelassenen Verwendung auf eine Tierart beantragt, die sich in physiologischer Hinsicht mit derjenigen vergleichen lässt, für die der Zusatzstoff bereits zugelassen ist, so wird in der Regel ein weniger umfangreiches Dossier akzeptiert.

Die folgenden Anforderungen gelten nur für Anträge auf Zulassung solcher Zusatzstoffe für Nebentierarten, die bereits für Haupttierarten zugelassen sind. Bei Anträgen auf Zulassung neuartiger Zusatzstoffe, die sich nur auf Nebentierarten beziehen, gelten alle Abschnitte je nach Kategorie/Funktionsgruppe des Zusatzstoffs uneingeschränkt (siehe die entsprechenden besonderen Anforderungen gemäß Anhang III).

6.1. **Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers**

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

6.2. **Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden**

Anhang II Abschnitt II kommt wie folgt zur Anwendung:

— Für Zusatzstoffe, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen sind, gilt der gesamte Abschnitt II.

— Für sonstige Zusatzstoffe gelten die Unterabschnitte 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6.

6.3. **Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs**

6.3.1. *Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten*

6.3.1.1. Untersuchungen zur Toleranz bei den Zieltierarten

Es gelten die Anforderungen an die verschiedenen Kategorien/Funktionsgruppen von Zusatzstoffen.

Grundsätzlich sind Toleranztests an Nebentierarten nicht erforderlich, falls der Zusatzstoff an der einschlägigen physiologisch ähnlichen Haupttierart eine große Sicherheitsspanne (mindestens Faktor 10) gezeigt hat.

▼B

Hat sich bei drei Haupt-Zieltierarten (einschließlich Säugetieren mit einhöhligem Magen, wiederkäuenden Säugetieren und Geflügel) eine ähnliche und große Sicherheitsspanne gezeigt, so sind keine zusätzlichen Toleranztests an nicht physiologisch ähnlichen Nebentierarten (z. B. Pferden oder Kaninchen) erforderlich. Muss die Toleranz untersucht werden, beträgt die Dauer der Tests an Nebentierarten (ausgenommen Kaninchen) bei im Wachstum befindlichen Tieren mindestens 28 Tage und bei erwachsenen Tieren mindestens 42 Tage. Für Kaninchen gelten die folgenden Zeiträume: Mastkaninchen: 28 Tage; weibliche Zuchtkaninchen: ein Reproduktionszyklus (von der Besamung bis zum Ende der Absetzperiode). Bezieht sich der Antrag auf Saug- und Jungkaninchen, wird eine Dauer von 49 Tagen (beginnend eine Woche nach der Geburt) als ausreichend erachtet; der Test muss an den weiblichen Kaninchen bis zum Absetzen durchgeführt werden. Bei anderen Fischen als *Salmonidae* sind 90 Tage nötig.

6.3.2. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher*

6.3.2.1. Untersuchungen zum Stoffwechsel

Es gelten die Anforderungen an die verschiedenen Kategorien und Funktionsgruppen von Zusatzstoffen.

Ferner sind Untersuchungen zum Stoffwechsel nicht erforderlich, falls der Zusatzstoff bereits für die Verwendung in einer Tierart zugelassen ist, die sich mit der Nebentierart, für die die Zulassung beantragt wird, physiologisch vergleichen lässt. Liegt keine physiologische Ähnlichkeit vor, wird ein Vergleich der metabolischen Profile auf der Grundlage von *In-vitro*-Untersuchungen (z. B. Untersuchungen von Hepatozyten mittels einer markierten Verbindung) als ausreichend für die Bestimmung der metabolischen Ähnlichkeit erachtet.

Ist die Nebentierart keiner Haupttierart physiologisch ähnlich, wird an der Nebentierart die Pharmakokinetik des Zusatzstoffs ermittelt.

6.3.2.2. Untersuchungen zu den Rückständen

Liegt eine metabolische Ähnlichkeit vor oder ist diese nachgewiesen, sind nur Angaben zu der Menge an Markerrückständen in essbaren Geweben und Produkten erforderlich. In allen anderen Fällen gilt Anhang II Unterabschnitt 3.2.1.2 uneingeschränkt.

6.3.2.3. Bewertung der Sicherheit für die Verbraucher

Vorschlag für MRL

Bei der Festlegung von MRL kann davon ausgegangen werden, dass die Rückstandsmengen in den essbaren Geweben einer Nebentierart nicht erheblich von denen einer ähnlichen Haupttierart abweichen.

Die MRL lassen sich innerhalb von Tierklassen wie folgt extrapolieren:

— von den wachsenden Haupt-Wiederkäuerarten auf alle anderen wachsenden Wiederkäuer;

— von der Milch von Milchkühen auf die Milch anderer milchgebender Wiederkäuer;

— von Schweinen auf alle Säugetiere mit einhöhligem Magen, mit Ausnahme von Pferden;

— von Hühnern oder Truthühnern auf anderes Geflügel;

— von Legehennen auf andere Legevögel und

— von *Salmonidae* auf alle Fische.

▼B

MRL für Pferde könnten extrapoliert werden, falls MRL für eine Haupt-Wiederkäuerart und ein Haupt-Säugetier mit einhöhligem Magen vorliegen.

Wurden für Rinder (oder Schafe), Schweine und Hühner (oder Geflügel), die Haupttierarten mit verschiedenen Stoffwechselleistungen und unterschiedlich zusammengesetzten Geweben repräsentieren, identische MRL abgeleitet, können dieselben MRL auch für Schafe, Pferde und Kaninchen festgelegt werden, d. h., eine Extrapolation auf alle der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere außer auf Fische, wird als möglich erachtet. In Anlehnung an die Leitlinie des Ausschusses für Tierarzneimittel ([10]) zur Festlegung von MRL für *Salmonidae* und andere Fische, die bereits eine Extrapolation von MRL in Muskeln einer Haupttierart auf *Salmonidae* und andere Fische vorsieht, können, falls die Muttersubstanz als Markerrückstand für die MRL in Muskeln und Haut geeignet ist, die MRL auf alle der Lebensmittelgewinnung dienenden Tiere extrapoliert werden.

Für die Überwachung von Rückständen in essbaren Geweben und Produkten aus sämtlichen Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, sind entsprechende Analysemethoden zur Verfügung zu stellen.

6.3.3. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer*

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

6.3.4. *Untersuchungen zur Umweltsicherheit bei der Verwendung des Zusatzstoffs*

Bei der Bewertung der Umweltrisiken kann auf die Bewertung der Umweltrisiken bei einer physiologisch vergleichbaren Haupttierart extrapoliert werden. Bei Zusatzstoffen, die Kaninchen verabreicht werden sollen, kommt dieser Unterabschnitt unter Berücksichtigung der Anforderungen an die verschiedenen Kategorien/Funktionsgruppen von Zusatzstoffen uneingeschränkt zur Anwendung.

6.4. **Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs**

Ist der Zusatzstoff bereits für eine physiologisch vergleichbare Haupttierart im Hinblick auf die gleiche Funktion zugelassen und ist die Wirkungsweise des Zusatzstoffs bekannt oder nachgewiesen, lässt sich die Wirksamkeit durch einen Nachweis derselben Wirkungsweise bei der Nebentierart belegen. Lässt sich ein derartiger Zusammenhang nicht herstellen, wird die Wirksamkeit entsprechend den allgemeinen Regeln in Anhang II Abschnitt IV nachgewiesen. In manchen Fällen kann es angezeigt sein, Tierarten in der gleichen Produktionsstufe zu kombinieren (z. B. Ziegen und Schafe zur Milchproduktion). Die Signifikanz sollte bei jeder Untersuchung ($p \leq 0{,}1$) oder, falls möglich, mittels Metaanalyse ($p \leq 0{,}05$) nachgewiesen werden.

Ist ein Nachweis über die Wirksamkeit erforderlich, entspricht die Dauer der Wirksamkeitsstudien den vergleichbaren Produktionsstufen der physiologisch vergleichbaren Haupttierart. In anderen Fällen richtet sich die Mindestdauer nach den einschlägigen Bestimmungen in Anhang II Unterabschnitt 4.4 und in Anhang IV.

6.5. **Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung**

Dieser Abschnitt des Anhangs II kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung.

([10]) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for *Salmonidae* and other Fin Fish, EMEA/CVMP/153b/97-FINAL.

▼B

7. **HEIMTIERE UND SONSTIGE NICHT DER LEBENSMITTELGEWINNUNG DIENENDE TIERE**

Heimtiere und sonstige nicht der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere sind in Artikel 1 Absatz 1 dieser Verordnung definiert.

7.1. **Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers**

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

7.2. **Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Verwendungsbedingungen und Analysemethoden**

Anhang II Abschnitt II kommt wie folgt zur Anwendung:

— Für Zusatzstoffe, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen sind, gilt der gesamte Abschnitt II.

— Für sonstige Zusatzstoffe gelten die Unterabschnitte 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6.

7.3. **Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs**

7.3.1. *Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten*

Es gelten die Anforderungen an die verschiedenen Kategorien/Funktionsgruppen von Zusatzstoffen. Ist ein Toleranztest erforderlich, dauert dieser mindestens 28 Tage.

Ein Toleranztest ist nicht nötig, falls der Zusatzstoff an drei Haupttierarten (einschließlich Säugetieren mit einhöhligem Magen und wiederkäuenden Säugetieren sowie Geflügel) eine ähnlich große Sicherheitsspanne gezeigt hat.

7.3.2. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Verbraucher*

Dieser Unterabschnitt ist in der Regel nicht nötig. Die Sicherheit des Besitzers ist zu berücksichtigen.

7.3.3. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer*

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

7.3.4. *Untersuchungen zur Umweltsicherheit bei der Verwendung des Zusatzstoffs*

Anhang II Unterabschnitt 3.4 ist nicht erforderlich.

7.4. **Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs**

Es gelten die Anforderungen an die verschiedenen Kategorien/Funktionsgruppen von Zusatzstoffen.

Ist der Zusatzstoff, für den Untersuchungen an Tieren erforderlich sind, bereits für andere, physiologisch ähnliche Tierarten zugelassen, ist kein weiterer Nachweis der Wirksamkeit nötig, falls die vorgesehene Wirkung und Wirkungsweise dieselben sind. Ist der Zusatzstoff noch nicht zugelassen, oder ist die vorgesehene Wirkung oder Wirkungsweise nicht dieselbe wie bei einer früheren Zulassung, wird die Wirksamkeit entsprechend den allgemeinen Regeln in Anhang II Abschnitt IV nachgewiesen.

Die Dauer der Langzeit-Wirksamkeitsstudien beträgt mindestens 28 Tage.

▼B

7.5. **Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung**

Dieser Abschnitt des Anhangs II kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung.

8. **ZUSATZSTOFFE, DIE FÜR DIE VERWENDUNG IN LEBENSMITTELN BEREITS ZUGELASSEN SIND**

8.1. **Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers**

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

8.2. **Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden**

Anhang II Abschnitt II kommt wie folgt zur Anwendung:

— Für Zusatzstoffe, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen sind, gilt der gesamte Abschnitt II.

— Für sonstige Zusatzstoffe gelten die Unterabschnitte 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6.

8.3. **Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs**

Es werden die Ergebnisse der jüngsten formellen Bewertungen hinsichtlich der Sicherheit des Lebensmittelzusatzstoffs vorgelegt und durch etwaige später gewonnene Daten ergänzt.

Bei den Zusatzstoffen, die als Lebensmittelzusatzstoffe zugelassen sind oder als Bestandteile von Lebensmitteln in der Europäischen Union uneingeschränkt verwendet werden dürfen, sind Untersuchungen zur Sicherheit von Verbrauchern und Arbeitnehmern im Allgemeinen nicht erforderlich.

Angaben gemäß Anhang II Unterabschnitte 3.1, 3.2 und 3.3 werden unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Erkenntnisse über die Sicherheit dieser Stoffe in Lebensmitteln gemacht. Derartige auch in Lebensmitteln verwendete Stoffe lassen sich folgendermaßen einteilen:

— ADI nicht angegeben (ohne ausdrückliche Angabe der zulässigen Höchstdosis, bei Stoffen sehr niedriger Toxizität);

— ADI oder UL ermittelt oder

— keine ADI zugewiesen (bei Stoffen, deren Sicherheit sich aufgrund unzureichender Informationen nicht bestimmen lässt).

8.3.1. *Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten*

Entspricht die in Futtermitteln enthaltene Menge des Zusatzstoffs in etwa der Menge in Lebensmitteln, lässt sich die Sicherheit für die Zieltierarten bewerten, indem die verfügbaren Daten aus toxikologischen *In-vivo*-Untersuchungen, eine Betrachtung der chemischen Struktur und die Stoffwechselleistungen der Zieltierarten zugrunde gelegt werden. Ist die in Futtermitteln enthaltene Menge bedeutend größer als die Menge in Lebensmitteln, kann je nach den Eigenschaften des Stoffs ein Toleranztest am Zieltier erforderlich sein.

8.3.2. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher*

Erhöht sich durch die Verwendung als Futtermittelzusatzstoff die Exposition der Verbraucher, oder bewirkt sie ein anderes Metabolitenmuster als bei der Verwendung in Lebensmitteln, sind weitere Daten zur Toxikologie und zu den Rückständen erforderlich.

▼B

8.3.2.1. Lebensmittelzusatzstoffe mit einer nicht angegebenen ADI

Eine Bewertung der Sicherheit für die Verbraucher ist nicht erforderlich, es sei denn, die Verwendung als Futtermittelzusatzstoff bewirkt ein anderes Metabolitenmuster als bei der Verwendung in Lebensmitteln.

8.3.2.2. Lebensmittelzusatzstoffe mit einer ermittelten ADI oder UL

Die Sicherheit der Verbraucher muss unter Berücksichtigung der zusätzlichen Exposition durch die Verwendung in Futtermitteln bewertet werden, oder unter Beachtung der besonderen Exposition, die sich aus Metaboliten in den Zieltierarten ergibt. Dies kann mittels Extrapolation von Daten zu den Rückständen erfolgen, die in der Literatur vorliegen.

Sind Untersuchungen zu den Rückständen erforderlich, beschränkt sich diese Notwendigkeit auf den Vergleich der Mengen in Geweben/Produkten bei einer Gruppe, der der Zusatzstoff nicht verabreicht wurde, und bei einer Gruppe, der die vorgesehene Höchstdosis verabreicht wurde.

8.3.2.3. Lebensmittelzusatzstoffe, denen keine ADI zugewiesen wurde

Es wird stichhaltig begründet, warum keine ADI zugewiesen wurde. Ergeben sich hierbei Bedenken, und würde die Verwendung des Zusatzstoffs in Futtermitteln zu einer bedeutenden Steigerung der Exposition der Verbraucher beitragen, ist eine umfassende toxikologische Untersuchung erforderlich.

Eine zusätzliche Exposition durch die Verwendung in Futtermitteln kann von Daten zu den Rückständen extrapoliert werden, die in der Literatur vorliegen.

Sind Untersuchungen zu den Rückständen erforderlich, beschränkt sich diese Notwendigkeit auf den Vergleich der Mengen in Geweben/Produkten bei einer Gruppe, der der Zusatzstoff nicht verabreicht wurde, und bei einer Gruppe, der die vorgesehene Höchstdosis verabreicht wurde.

8.3.3. *Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer*

Anhang II Unterabschnitt 3.3 kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

Bei der Bewertung der Sicherheit des Futtermittelzusatzstoffs für die Anwender werden Schutzmaßnahmen berücksichtigt, die für die Handhabung dieser Stoffe gelten, wenn sie in Lebensmitteln verwendet werden.

8.3.4. *Untersuchungen zur Umweltsicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs*

Die Angaben gemäß Anhang II Unterabschnitt 3.4 sind erforderlich.

8.4. **Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs**

Entspricht die für Futtermittel vorgesehene Funktion derjenigen in Lebensmitteln, ist möglicherweise kein weiterer Nachweis der Wirksamkeit erforderlich. Andernfalls gelten die Anforderungen an die Wirksamkeit gemäß Anhang II Abschnitt IV.

8.5. **Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung**

Dieser Abschnitt des Anhangs II kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung.

9. **ÄNDERUNG VON ZULASSUNGEN**

Da auf die Bewertung der für frühere Zulassungen vorgelegten Daten zurückgegriffen werden kann, braucht ein Dossier zu einem Antrag gemäß Artikel 13 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 nur die im Folgenden aufgeführten Anforderungen zu erfüllen.

▼B

Wird eine Änderung der in einer bestehenden Zulassungsverordnung festgelegten Zulassungsbedingungen beantragt, etwa der Identifizierung oder der Merkmale des Zusatzstoffs oder der Verwendungsbedingungen, so wird im Antrag nachgewiesen, dass sich die Änderung nicht nachteilig auf Zieltierarten, Verbraucher, Anwender oder Umwelt auswirkt. Ein Zusatzstoff kann dann als identisch für diesen Zweck gelten, wenn der Wirkstoff/Wirkorganismus bzw. die Wirkstoffe/Wirkorganismen und die Verwendungsbedingungen dieselben sind, die Reinheit des Wirkstoffs praktisch dieselbe ist und keine bedenklichen Bestandteile eingebracht worden sind. Bei derartigen Stoffen kann ein verkürzter Antrag eingereicht werden, da es in der Regel nicht erforderlich ist, Untersuchungen zum Nachweis der Sicherheit für Zieltierart, Verbraucher und Umwelt sowie Wirksamkeitsstudien zu wiederholen.

Der Antrag muss folgenden Anforderungen genügen:

1. Anhang I gilt uneingeschränkt — auch in Bezug auf Angaben zur beantragten Änderung;

2. Anhang II Abschnitt II kommt uneingeschränkt zur Anwendung;

3. es müssen Daten vorgelegt werden, denen zu entnehmen ist, dass die chemischen oder biologischen Eigenschaften des Zusatzstoffs im Wesentlichen denen des bereits zugelassenen Zusatzstoffs entsprechen;

4. gegebenenfalls wird ein Nachweis der Bioäquivalenz erbracht, entweder durch eine entsprechende Erläuterung, mittels veröffentlichter Literatur oder auf der Grundlage spezieller Untersuchungen; wird die Bioäquivalenz nicht umfassend nachgewiesen, muss belegt werden, dass die Wartezeit den MRL entspricht;

5. es wird nachgewiesen, dass der Zusatzstoff nach den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen unter den zugelassenen Bedingungen für Zieltierarten, Verbraucher, Arbeitnehmer und Umwelt sicher bleibt;

6. ein Bericht über die Ergebnisse der marktbegleitenden Beobachtung wird vorgelegt, sofern eine solche Beobachtung laut der Zulassung vorgeschrieben ist, und

7. die einzelnen Daten zur Unterstützung des Antrags auf Änderung müssen gemäß den einschlägigen Passagen in Anhang II Abschnitte III, IV und V vorgelegt werden.

10. VERLÄNGERUNG VON ZULASSUNGEN

Anträge auf eine Verlängerung von Zulassungen gemäß Artikel 14 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 erfüllen die folgenden Anforderungen:

10.1. Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung. Es wird die Kopie eines Nachweises der ursprünglichen Zulassung des Inverkehrbringens des Futtermittelzusatzstoffs durch die Gemeinschaft oder der letzten Verlängerung der Zulassung vorgelegt. Es wird ein aktualisiertes Dossier nach den neuesten Anforderungen erstellt; ferner wird ein Verzeichnis sämtlicher Änderungen seit der ursprünglichen Zulassung oder seit der letzten Verlängerung der Zulassung vorgelegt. Der Antragsteller muss eine Zusammenfassung des Dossiers vorlegen, in dem er den Umfang des Antrags darlegt und etwaige neue Informationen liefert, die in Bezug auf die Identifizierung und die Sicherheit des Zusatzstoffs seit der ursprünglichen Zulassung/Verlängerung verfügbar geworden sind.

10.2. Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden

Anhang II Abschnitt II kommt wie folgt zur Anwendung:

— Für Zusatzstoffe, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen sind, gilt der gesamte Abschnitt II.

▼B

— Für sonstige Zusatzstoffe gelten die Unterabschnitte 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6.

Es wird nachgewiesen, dass der Zusatzstoff bzw. seine Zusammensetzung, Reinheit oder Wirkungsweise gegenüber dem bereits zugelassenen Zusatzstoff nicht erheblich verändert wurde. Etwaige Änderungen am Herstellungsverfahren werden angegeben.

10.3. **Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs**

Es wird nachgewiesen, dass der Zusatzstoff nach den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen unter den zugelassenen Bedingungen für Zieltierarten, Verbraucher, Arbeitnehmer und Umwelt sicher bleibt. Es werden aktualisierte Angaben zur Sicherheit für den Zeitraum seit der ursprünglichen Zulassung oder seit der letzten Verlängerung der Zulassung vorgelegt; zu diesen Angaben gehört Folgendes:

— Berichte über schädliche Wirkungen einschließlich Unfällen (zuvor nicht bekannte Wirkungen, schwerwiegende Wirkungen jeder Art, erhöhte Inzidenz bekannter Wirkungen) bei Zieltieren, Verbrauchern, Anwendern und Umwelt. Im Bericht über schädliche Wirkungen werden Angaben zur Art der Wirkung, zur Anzahl der betroffenen Tiere/Personen/Organismen, zu den Folgen, den Verwendungsbedingungen und zur Kausalitätsbewertung gemacht;

— Berichte über zuvor nicht bekannte Wechselwirkungen und Kreuzkontaminationen;

— gegebenenfalls Daten über die Überwachung auf Rückstände;

— Daten aus epidemiologischen und/oder toxikologischen Untersuchungen;

— etwaige sonstige Informationen über die Sicherheit des Zusatzstoffs und über Risiken des Zusatzstoffs für Mensch, Tier und Umwelt.

Werden zu einem dieser Punkte keine weiteren Informationen vorgelegt, so wird dies stichhaltig begründet.

Ein Bericht über die Ergebnisse der marktbegleitenden Beobachtung wird vorgelegt, sofern eine solche Beobachtung laut der früheren Zulassung vorgeschrieben ist.

Enthält der Antrag auf Verlängerung gemäß Artikel 14 Absatz 2 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 einen Vorschlag zur Änderung oder Ergänzung der Bedingungen der ursprünglichen Zulassung, unter anderem der Bedingungen hinsichtlich der späteren Überwachung, so müssen die einzelnen Daten zur Untermauerung des Antrags gemäß den einschlägigen Passagen in Anhang II Abschnitte III, IV und V vorgelegt werden.

11. **NEUBEWERTUNG BESTIMMTER ZUSATZSTOFFE, DIE BEREITS GEMÄSS DER RICHTLINIE 70/524/EWG ZUGELASSEN SIND**

Von diesem Unterabschnitt 11 betroffen sind Zusatzstoffe, die gemäß der Richtlinie 70/524/EWG zugelassen wurden, gemäß Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 neu zu bewerteten sind und zu folgenden Gruppen gehören:

— Stoffe mit antioxidierender Wirkung;

— Aroma- und appetitanregende Stoffe;

— Emulgatoren, Stabilisatoren, Verdickungs- und Geliermittel;

— färbende Stoffe, einschließlich Pigmente;

▼B

— konservierende Stoffe;

— Vitamine, Provitamine und ähnlich wirkende Stoffe, die chemisch eindeutig beschrieben sind;

— Spurenelemente;

— Bindemittel, Fließhilfsstoffe und Gerinnungshilfsstoffe;

— Säureregulatoren und

— Radionuklid-Bindemittel.

In Umfang und Qualität entspricht die Risikobewertung für diese Zusatzstoffe etwa derjenigen im Fall anderer Zusatzstoffe. Allerdings können aufgrund dessen, dass diese Zusatzstoffe seit langem nachweislich sicher verwendet werden, Daten aus bereits veröffentlichten Untersuchungsergebnissen gemäß dieser Verordnung zum Nachweis herangezogen werden, dass der Zusatzstoff unter den zugelassenen Bedingungen für Zieltierarten, Verbraucher, Anwender und Umwelt sicher bleibt.

11.1. **Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers**

Anhang II Abschnitt I kommt uneingeschränkt zur Anwendung.

11.2. **Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden**

Anhang II Abschnitt II kommt wie folgt zur Anwendung:

— Für Zusatzstoffe, die nicht mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, gelten die Unterabschnitte 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6;

— für die übrigen Zusatzstoffe, die mit Bindung an einen bestimmten Zulassungsinhaber zugelassen werden, gilt der gesamte Abschnitt II.

11.3. **Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs**

Ist die Sicherheit eines Zusatzstoffs für Zieltierarten, Verbraucher, Anwender bzw. Arbeitnehmer und Umwelt bereits bewertet worden, werden eine Zusammenfassung der Untersuchungen zur Sicherheit, die für die frühere Zulassung durchgeführt wurden, sowie etwaige neue Informationen, die seit der früheren Zulassung verfügbar geworden sind, vorgelegt. Hat keine formelle Sicherheitsbewertung im Hinblick auf die Verwendung des Stoffs als Futtermittelzusatzstoff stattgefunden, können Untersuchungsergebnisse und Daten aus der wissenschaftlichen Literatur herangezogen werden, sofern diese den Informationen entsprechen, die bei einem Antrag auf erstmalige Zulassung erforderlich wären. In allen anderen Fällen wird eine vollständige Reihe von Untersuchungen zur Sicherheit durchgeführt.

11.4. **Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs**

Gegebenenfalls lässt sich die Einhaltung der Anforderungen an die Wirksamkeit gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 anhand anderer Unterlagen als Untersuchungsergebnissen erfüllen, insbesondere anhand solcher, aus denen hervorgeht, dass der betreffende Zusatzstoff seit langem verwendet wird.

11.5. **Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung**

Dieser Abschnitt des Anhangs II kommt gemäß Artikel 7 Absatz 3 Buchstabe g der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zur Anwendung.

▼B

ANHANG IV

Kategorien und Definitionen von Zieltierarten sowie Angaben zur Mindestdauer von Wirksamkeitsstudien

1. Tabelle. Tierkategorien für Schweine

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer/Alter	Alter	Gewicht	
Saugferkel	Junge Schweine, die von Sauen gesäugt werden	Von Geburt an	Bis zum 21.- 42. Lebenstag	Bis zu 6-11 kg	14 Tage
Ferkel (abgesetzt)	Junge Schweine nach dem Ende der Säugeperiode, die zur Zucht oder zur Mast aufgezogen werden	21.-42 Tage	Bis zum 120. Lebenstag	Bis zu 35 kg	42 Tage
Ferkel (Saugferkel und abgesetzte Ferkel)	Junge Schweine, die zur Zucht oder Mast von Geburt an aufgezogen werden	Von Geburt an	Bis zum 120. Lebenstag	Bis zu 35 kg	58 Tage
Mastschweine	Schweine, die für die Mast vorgesehen sind, vom Ende der Säugeperiode bis zur Schlachtung	60-120 Tage	Bis zum 120.-250. Lebenstag (oder gemäß den regionalen Praktiken)	80-150 kg (oder gemäß den regionalen Praktiken)	Bis zum Erreichen des Schlachtendgewichts, aber nicht weniger als 70 Tage
Zuchtsauen	Weibliche Schweine, die mindestens einmal künstlich besamt bzw. mindestens einmal gepaart worden sind	Von der ersten Besamung an			Von der Besamung bis zum Ende der zweiten Absetzperiode (zwei Reproduktionszyklen)
Sauen (zur Untersuchung des positiven Effekts auf die Ferkel)	Weibliche Schweine, die mindestens einmal künstlich besamt bzw. mindestens einmal gepaart worden sind				Mindestens zwei Wochen vor der Geburt bis zum Absetzen der Ferkel

▼B

2. Tabelle. Tierkategorien für Geflügel

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer	Alter	Gewicht	
Masthühner	Tiere, die zur Mast gehalten werden	Nach dem Schlupf	Bis 35 zu Tage	Bis zu ca. 1 600 g (bis zu 2 kg)	35 Tage
Junghennen	Hennen, die bis zum Legebeginn oder zur Zucht aufgezogen werden	Nach dem Schlupf	Bis zu ca. 16 Wochen (bis zu 20 Wochen)	—	112 Tage (falls für Masthühner keine Daten zur Wirksamkeit vorliegen)
Legehennen	Hennen, die zum Zweck der Eierproduktion gehalten werden	Ab 16.–21. Woche	Bis zu ca. 13 Monate (Bis zu 18 Monate)	1 200 g (weiße Legehennen) bis 1 400 g (braune Legehennen)	168 Tage
Masttruthühner	Tiere, die zur Mast gehalten werden	Nach dem Schlupf	Bis zu ca.14 Wochen (bis zu 20 Wochen) Bis zu ca. 16 Wochen (bis zu 24 Wochen)	Hennen: bis zu ca. 7 000 g (bis zu 10 000 g) Hähne: bis zu ca. 12 000 g (bis zu 20 000 g)	84 Tage
Zuchttruthühner (Elterntiere)	Weibliche und männliche Truthühner, die zur Zucht gehalten werden	Über die gesamte Zuchtperiode	Von 30 Wochen bis zu ca. 60 Wochen	Hennen: Ab ca. 15 000 g Hähne: Ab ca. 30 000 g	Sechs Monate
Jungtruthühner	Junge weibliche und männliche Truthühner, die zur Zucht aufgezogen werden	Nach dem Schlupf	Bis zu 30 Wochen	Hennen: bis zu ca. 15 000 g Hähne: bis zu ca. 30 000 g	Gesamte Aufzuchtphase (falls für Masttruthühner keine Daten zur Wirksamkeit vorliegen)

▼B

3. Tabelle. Tierkategorien für Rinder (Hausrinder einschließlich Bubalus- und Bisonarten)

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit- Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer	Alter	Gewicht	
Aufzuchtkälber	Kälber, die zur Zucht oder zur Mast aufgezogen werden	Von Geburt an	Bis zu 4 Monate	Bis zu 60-80 kg (bis zu 145 kg)	56 Tage
Mastkälber	Kälber zur Kalbfleischproduktion	Von Geburt an	Bis zu 6 Monate	Bis zu 180 kg (bis zu 250 kg)	Bis zur Schlachtung, jedoch nicht weniger als 84 Tage
Mastrinder	Rinder, die für die Fleischproduktion vorgesehen sind, nach dem Absetzen bis zur Schlachtung	Nach Erreichen des Wiederkäueralters	Bis zu 10-36 Monate	Bis zu 350-700 kg	168 Tage
Kühe zur Milchproduktion	Weibliche Rinder, die mindestens ein Kalb geboren haben				84 Tage (Untersuchung während der gesamten Laktationsperiode)
Kühe zur Zucht	Weibliche Rinder, die mindestens einmal künstlich besamt bzw. mindestens einmal gepaart worden sind	Von der ersten Besamung bis zum Ende der zweiten Säugeperiode			Zwei Reproduktionszyklen (falls Wirksamkeit auf Reproduktionsparameter beantragt ist)

4. Tabelle. Tierkategorien für Schafe

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer	Alter	Gewicht	
Aufzuchtlämmer	Lämmer, die zur Zucht aufgezogen werden	Von Geburt an	Bis zu 3 Monate	15-20 kg	56 Tage

▼B

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer	Alter	Gewicht	
Mastlämmer	Lämmer, die zur Fleischproduktion aufgezogen werden	Von Geburt an	Bis zu 6 Monate (oder älter)	Bis zu 55 kg	Bis zum Erreichen des Schlachtendgewichts, jedoch nicht weniger als 56 Tage
Schafe (zur Milchproduktion)	Schafe, die mindestens ein Lamm geboren haben				84 Tage (Untersuchung während der gesamten Laktationsperiode)
Weibliche Zuchtschafe	Weibliche Schafe, die mindestens einmal künstlich besamt bzw. mindestens einmal gepaart worden sind	Von der ersten Besamung bis zum Ende der zweiten Säugeperiode			Zwei Reproduktionszyklen (falls Wirksamkeit auf Reproduktionsparameter beantragt ist)

5. Tabelle. Tierkategorien für Ziegen

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer	Alter	Gewicht	
Aufzuchtziegenlämmer	Junge Ziegen, die zur Zucht aufgezogen werden	Von Geburt an	Bis zu 3 Monate	15-20 kg	56 Tage
Mastziegenlämmer	Junge Ziegen, die zur Fleischproduktion aufgezogen werden	Von Geburt an	Bis zu 6 Monate		56 Tage
Ziegen (zur Milchproduktion)	Weibliche Ziegen, die mindestens ein Ziegenlamm geboren haben				84 Tage (Untersuchung während der gesamten Laktationsperiode)
Ziegen zur Zucht	Weibliche Ziegen, die mindestens einmal künstlich besamt bzw. mindestens einmal gepaart worden sind	Von der ersten Besamung bis zum Ende der zweiten Säugeperiode			Zwei Reproduktionszyklen (falls Wirksamkeit auf Reproduktionsparameter beantragt ist)

▼B

6. Tabelle. Tierkategorien für Fische

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer	Alter	Gewicht	
Lachse und Forellen				200 bis 300 g	90 Tage oder bis zur Verdoppelung des Ausgangsgewichts
Lachse und Forellen	Zuchtbestände	Beginn möglichst kurz vor oder nach dem Laichen			90 Tage

7. Tabelle. Tierkategorien für Kaninchen

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer	Alter	Gewicht	
Saug- und Jungkaninchen		Ab einer Woche nach der Geburt			56 Tage
Mastkaninchen	Kaninchen, die zur Fleischproduktion gehalten werden	Nach dem Absetzen	Bis zu 8-11 Wochen		42 Tage
Weibliche Zuchtkaninchen	Weibliche Kaninchen, die mindestens einmal besamt bzw. mindestens einmal gepaart worden sind	Von der Besamung bis zum Ende der zweiten Säugeperiode			Zwei Reproduktionszyklen (falls Wirksamkeit auf Reproduktionsparameter beantragt ist)
Weibliche Zuchtkaninchen (zur Untersuchung des positiven Effekts auf die Kaninchen)	Weibliche Kaninchen, die mindestens einmal besamt worden sind	Von der ersten Besamung an			Mindestens zwei Wochen vor der Geburt bis zum Absetzen (z. B. bei Zusatzstoffen, die Mikroorganismen enthalten)

▼B

8. Tabelle. Tierkategorien für Pferde:

Kategorie	Definition der Kategorie	Ungefähre Haltungsdauer (Alter, Gewicht)			Mindestdauer von Langzeit-Wirksamkeitsstudien
		Haltungsdauer	Alter	Gewicht	
Pferde	Alle Kategorien				56 Tage