

EU Kosmetikverordnung 2009

Anwendung von Alternativmethoden zum Tierversuch im Rahmen der EU Kosmetikverordnung ab März 2009

Dr. Richard Vogel,

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Fachgruppe 92 – ZEBET

Diedersdorfer Weg 1, D-12277 Berlin

Telefon: 030 / 8412 3297. E-Mail: richard.vogel@bfr.bund.de

Einleitung

Kosmetika und Inhaltsstoffe von kosmetischen Produkten dürfen zukünftig nicht mehr im Tierversuch getestet werden (EU-Kosmetik-Richtlinie 76/768). Für eine Reihe von toxikologischen Endpunkten gilt dies ab dem 11.03.2009, für alle Tests nach wiederholter Verabreichung und für die Prüfung auf Sensibilisierung ab dem 11.03.2013. Die für den ersten Schritt 2009 zur Verfügung stehenden Alternativmethoden sollen hier aufgelistet werden.

Vorgehen bei der Etablierung von Alternativmethoden

Alle neuen Testmethoden für die Toxikologie müssen ein definiertes Verfahren zur Validierung und regulatorischen Anerkennung durchlaufen. Dieses Verfahren ist modulartig aufgebaut, wobei flexibel stets nur die Module durchgeführt werden müssen, die für eine bestimmte Methode unbedingt notwendig sind.

Wie in Abbildung 1 ersichtlich, ist der Validierungsschritt entscheidend für die Relevanz und die Zuverlässigkeit eines neuen Tests. Dieser Schritt endet mit einem Statement vom Wissenschaftlichen Beratungskomitee des Europäischen Centrums für die Validierung von Alternativmethoden (ECVAM). Ohne ein solches formales ESAC-

Abbildung 1 Schritte zu einer neuen Testmethode basierend auf einem harmonisierten OECD Validierungskonzept von 1996	Dauer (ca.)
5. Anwendungsreife <ul style="list-style-type: none"> Etablierung einer Richtlinie (z.B. OECD) 	10 Jahre
4. Validierung <ul style="list-style-type: none"> ESAC-Statement Peer-Review Relevanz und Zuverlässigkeit für Anwendungsbereiche Ringversuch 	3 Jahre
3. Prä-Validierung <ul style="list-style-type: none"> Inter-Labor Vergleich Verbesserung des Testprotokolls Verbesserung des Prädiktionsmodells 	2 Jahre
2. Testentwicklung <ul style="list-style-type: none"> Prädiktionsmodell Testprotokoll 	5 Jahre
1. Grundlagenforschung <ul style="list-style-type: none"> wissenschaftliche Basis Anwendungsbereich 	3 Jahre

Statement darf sich kein neuer Test „validiert“ nennen. Ein validierter Test ist jedoch noch nicht für das regulatorische Handeln legitimiert. Die weltweite Akzeptanz für den Einsatz in der regulatorischen Toxikologie erreicht ein Test ausschließlich mit seiner Standardisierung in Form einer Richtlinie z.B. bei der OECD. Obwohl das Verfahren Alternativmethoden zu entwickeln, zu validieren

und in Richtlinien umzusetzen, äusserst langwierig ist, haben die Bemühungen verschiedener Einrichtungen, vor allem aber der ZEBET in Deutschland, Erfolge erzielt. Welche der toxikologischen Endpunkte, die im Rahmen der 7. Änderung der EU-Kosmetikrichtlinie zum 11.03.2009 ohne Tiere getestet werden müssen, tatsächlich bereits mit Alternativmethoden abgedeckt werden können, wird



im Folgenden beschrieben:

Perkutane Absorption	
+	In vitro Tests for Percutaneous Absorption OECD Test Guideline 428, akzeptiert am 13.04.2004

Die Aufnahme von chemischen Stoffen durch die Haut kann ohne Tierversuche geprüft werden.

Akute orale Toxizität	
•	Fixed Dose Procedure (FDP) OECD Test Guideline 420, akzeptiert am 17.12.2001
•	Acute Toxic Class Method (ATC) OECD Test Guideline 423, akzeptiert am 17.12.2001
•	Up-and-Down Procedure (UDP) OECD Test Guideline 425, akzeptiert am 03.10.2008
-	Deletion of the Acute Oral Toxicity Test, Lethal Dose (LD50) OECD Test Guideline 401, deleted in 2001

Die drei Alternativmethoden zur klassischen LD50-Bestimmung reduzieren die notwendige Tierzahl erheblich, sind aber für sich allein keine Ersatzmethoden. Immerhin wurde der LD50-Test vollständig durch diese Alternativmethoden abgelöst und aus der Testrichtliniensammlung der OECD gestrichen.

Hautätzung	
+	EpiSkinTM OECD Test Guideline 431, akzeptiert am 13.04.2004
+	EpiDermTM OECD Test Guideline 431, akzeptiert am 13.04.2004
•	Rat TER OECD Test Guideline 430, akzeptiert am 13.04.2004

Während der TER-Test lediglich die Zahl der Versuchstiere verringert, ersetzen die Modelle menschlicher Haut, EpiDerm

und EpiSkin, den Tierversuch komplett.

Hautreizung	
+	EpiSkinTM OECD Test Guideline, akzeptiert voraussichtlich in 2009
+	EpiDermTM OECD Test Guideline, akzeptiert voraussichtlich in 2009

Die Modelle menschlicher Haut, EpiDerm und EpiSkin, werden den Tierversuch auch hier ersetzen. Die EU nimmt derzeit die Tests in ihre Richtlinienammlung auf, die OECD will dies im Frühjahr 2009 nachholen.

Augenätzung	
+	ICE OECD Test Guideline in Vorbereitung
+	BCOP OECD Test Guideline in Vorbereitung

Die USA haben Entwürfe für zwei Test Guidelines bei der OECD vorgelegt. Hier besteht jedoch noch Diskussionsbedarf, so dass voraussichtlich zur weiteren Behandlung eine OECD Experten-Gruppe gebildet werden muß.

Augenreizung

Hier gibt es verschiedene Ansätze für Alternativmethoden, die jedoch weder validiert geschweige denn standardisiert sind. Deshalb ist auch in absehbarer Zeit nicht mit einer Test-Richtlinie zu rechnen. Starke Reizwirkung kann allerdings durchaus mit ICE und BCOP erfasst werden.

Phototoxizität	
+	3T3 NRU Phototoxicity Test OECD Test Guideline 432, akzeptiert am 13.04.2004

Die Bestimmung der Phototoxi-

zität kommt ohne Versuchstiere aus.

Mutagenität	
•	Bakterieller Rückmutationstest OECD Test Guideline 471, akzeptiert am 21.07.1997
•	In Vitro Chromosomen Aberrationstest an Säugertierzellen OECD Test Guideline 473, akzeptiert am 21.07.1997
•	In Vitro Genmutationstest an Säugerzellen OECD Test Guideline 476, akzeptiert am 21.07.1997
•	In Vitro Schwesterchromatidaustauschtest an Säugerzellen OECD Test Guideline 479, akzeptiert am 26.10.1986
•	Genmutationstest an <i>Saccharomyces cerevisiae</i> OECD Test Guideline 480, akzeptiert am 23.10.1986
•	Test auf mitotische Rekombination an <i>Saccharomyces cerevisiae</i> OECD Test Guideline 481, akzeptiert am 23.10.1986
•	Unscheduled DNA Synthesis an Säugerzellen in vitro OECD Test Guideline 482, akzeptiert am 23.10.1986
•	In Vitro Micronukleus Test OECD Test Guideline 487, akzeptiert 2009

Für die Abklärung unterschiedlicher mutagener Ereignisse wie Genmutationen, Chromosomenmutationen und Genommutationen gibt es eine Reihe von Alternativen zum Test an Säugertieren. Bislang sind jedoch positive Befunde in den Alternativtests stets durch in vivo Tests zu überprüfen. Daher können die verfügbaren Alternativmethoden zwar die Tierzahlen erheblich reduzieren, den Tierversuch aber derzeit noch nicht gänzlich ersetzen.



Anhang IX

In diesem Anhang sind die in die Testrichtliniensammlung der OECD übernommenen Alternativmethoden verzeichnet, die für die Erfüllung der Anforderungen dieser Richtlinie zur Verfügung stehen.

Da Tierversuche unter Umständen nicht vollständig durch Alternativmethoden ersetzt werden können, ist in Anhang IX anzugeben, ob die jeweilige Alternativmethode Tierversuche vollständig oder nur teilweise ersetzen kann.

Toxikologischer Endpunkt	Alternativmethode zum Ersatz von Tierversuchen	Alternativmethode zur Reduktion von Versuchstieren
<i>Dermale Absorption</i>	<i>OECD 428</i>	
<i>Akute orale Toxizität</i>		<i>OECD 420 / 423 / 425</i>
<i>Hautätzung</i>	<i>OECD 431</i>	<i>(OECD 430)</i>
<i>Hautreizung</i>	<i>OECD in Vorbereitung</i>	
<i>Augenätzung</i>	<i>OECD in Vorbereitung</i>	
<i>Augenreizung</i>		
<i>Phototoxizität</i>	<i>OECD 432</i>	
<i>Mutagenität</i>		<i>OECD 487 etc.</i>
Grüne Textfarbe = OECD-Ersatzmethoden vorhanden oder in Kürze zu erwarten		
Schwarze Textfarbe = OECD-Reduktionsmethode vorhanden, Ersatzmethoden in Bearbeitung		
Rote Textfarbe = keine validierten oder standisierten Alternativmethoden absehbar		

Fazit

Die Kosmetik-Richtlinie enthält einen Anhang zu den Alternativmethoden zum Tierversuch, der wie oben angegeben geändert und aktualisiert werden sollte.

Hersteller von Kosmetika erhalten so einen Überblick über anwendbare Methoden und diejenigen toxikologischen Endpunkte, bei denen noch Handlungs- oder gar Entwicklungsbedarf besteht. Einrichtungen, die sich mit der Förderung von Alternativmethoden beschäftigen, können diese Auflistung für die künftige Schwerpunktsetzung ihrer Arbeit nutzen.

Weitere Bemühungen um die Etablierung von Alternativmethoden sollten sich kurzfristig auf folgende Endpunkte konzentrieren:

1. Für die akute Toxizität besteht die Möglichkeit, mit Hilfe einer Computer-basierten Datenbank, dem sogenannten Halle-Register, die Tierzahlen weiter zu senken, um hier schließlich ganz ohne Tiere auszukommen.
2. Für die Mutagenitätstestung sollte in Expertenanhörungen geklärt werden, inwieweit noch in vivo Tests nach positivem Befund in vitro notwendig sind.

Für beide Endpunkte ist Ersatz für die Tierversuche in greifbarer Nähe.

Anmerkung:

Der Autor ist Mitarbeiter des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) in Berlin. Die Aussagen des Artikels stimmen nicht notwendigerweise mit der Position des BfR überein.

Nachfolgend sind zur Information die Artikel 4a und 9 sowie der Anhang IX der EU Kosmetik-Richtlinie wiedergegeben.

Auszug aus der

RICHTLINIE DES RATES

vom 27. Juli 1976

zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über kosmetische Mittel (76/768/EWG)

Artikel 4a

(1) Unbeschadet der allgemeinen Verpflichtungen aus Artikel 2 untersagen die Mitgliedstaaten:

a) das Inverkehrbringen von kosmetischen Mitteln, deren endgültige Zusammensetzung zur Einhaltung der Bestimmungen dieser Richtlinie durch Tierversuche bestimmt worden ist, wobei eine andere als eine alternative Methode angewandt wurde, nachdem eine solche alternative Methode unter gebührender Berücksichtigung der Entwicklung der Validierung innerhalb der OECD validiert und auf Gemeinschaftsebene angenommen wurde;

b) das Inverkehrbringen von kosmetischen Mitteln, deren Bestandteile oder Kombinationen von Bestandteilen zur Einhaltung der Bestimmungen dieser Richtlinie durch Tierversuche bestimmt worden sind, wobei eine andere als eine alternative Methode angewandt wurde, nachdem eine solche alternative Methode unter gebührender Berücksichtigung der Entwicklung der Validierung innerhalb der OECD validiert und auf Gemeinschaftsebene angenommen wurde;

c) die Durchführung von Tierversuchen mit kosmetischen Fertigerzeugnissen in ihrem Staatsgebiet zur Einhaltung der Bestimmungen dieser Richtlinie

d) die Durchführung von Tierversuchen mit Bestandteilen oder Kombinationen von Bestandteilen in ihrem Staatsgebiet zur Einhaltung der Bestimmungen dieser Richtlinie, spätestens

wenn diese Versuche durch eine oder mehrere validierte Alternativmethoden in Anhang V der Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe (1) oder in Anhang IX der vorliegenden Richtlinie ersetzt werden müssen. Die Kommission legt spätestens am 11. September 2004 gemäß dem Verfahren des Artikels 10 Absatz 2 und nach Anhörung des Wissenschaftlichen Ausschusses Kosmetische Mittel und für den Verbraucher bestimmte Non-Food-Erzeugnisse (SCCNFP) den Inhalt von Anhang IX fest.

2) Die Kommission erstellt nach Anhörung des SCCNFP und des Europäischen Zentrums zur Validierung alternativer Methoden (ECVAM) unter gebührender Berücksichtigung der Entwicklung der Validierung innerhalb der OECD Zeitpläne für die Umsetzung der Bestimmungen gemäß Absatz 1 Buchstaben a), b) und d) einschließlich der Fristen für die stufenweise Einstellung der verschiedenen Versuche. Die Zeitpläne werden spätestens am 11. September 2004 veröffentlicht und dem Europäischen Parlament und dem Rat übermittelt. Der Umsetzungszeitraum für Absatz 1 Buchstaben a), b) und d) wird auf höchstens sechs Jahre ab dem Inkrafttreten der Richtlinie 2003/15/EG begrenzt.

(2.1) Für Versuche im Zusammenhang mit der Toxizität bei

wiederholter Verabreichung, der Reproduktionstoxizität und der Toxikokinetik, für die noch keine Alternativen geprüft werden, wird der Umsetzungszeitraum für Absatz 1 Buchstaben a) und b) auf höchstens zehn Jahre ab dem Inkrafttreten der Richtlinie 2003/15/EG begrenzt.

(2.2) Die Kommission untersucht mögliche technische Schwierigkeiten bei der Einhaltung des Verbots in Bezug auf Versuche, insbesondere diejenigen im Zusammenhang mit der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, der Reproduktionstoxizität und der Toxikokinetik, für die noch keine Alternativen geprüft werden. Informationen über die vorläufigen und endgültigen Ergebnisse dieser Studien sollten in die jährlichen Berichte gemäß Artikel 9 aufgenommen werden. Auf der Grundlage dieser Jahresberichte können die gemäß Absatz 2 erstellten Zeitpläne nach Anhörung der in Absatz 2 genannten Gremien im Rahmen einer Höchstfrist von sechs Jahren gemäß Absatz 2 bzw. zehn Jahren gemäß Absatz 2.1 angepasst werden.

(2.3) Die Kommission untersucht die Fortschritte und die Einhaltung der Fristen sowie mögliche technische Schwierigkeiten bei der Einhaltung des Verbots. Informationen über die vorläufigen und endgültigen Ergebnisse der Studien der Kommission sollten in die jährlichen Berichte gemäß Artikel 9 aufgenommen werden. Ergeben diese Studien spätestens zwei Jahre vor Ablauf des Höchstzeitraums gemäß Absatz 2.1, dass ein oder meh-



rere Versuche gemäß Absatz 2.1 aus technischen Gründen nicht vor Ablauf des Zeitraums gemäß Absatz 2.1 entwickelt und validiert werden können, so erstattet sie dem Europäischen Parlament und dem Rat hierüber Bericht und legt im Einklang mit Artikel 251 des Vertrags einen Legislativvorschlag vor.

(2.4) Unter außergewöhnlichen Umständen, bei denen bezüglich der Unbedenklichkeit eines bestehenden Kosmetikbestandteils ernsthafte Bedenken bestehen, kann ein Mitgliedstaat die Kommission ersuchen, eine Ausnahme von Absatz 1 zu gewähren. Das Ersuchen enthält eine Bewertung der Lage und umfasst die notwendigen Maßnahmen. Auf dieser Grundlage kann die Kommission nach Anhörung des SCCNFP gemäß dem Verfahren des Artikels 10 Absatz 2 in Form einer begründeten Entscheidung eine Ausnahme genehmigen. Diese Genehmigung enthält die Bedingungen, die für diese Ausnahme bezüglich der spezifischen Ziele, der Dauer und der Übermittlung der Ergebnisse gelten. Eine Ausnahme wird nur gewährt, wenn

a) der Bestandteil weit verbreitet ist und nicht durch einen anderen Bestandteil mit ähnlicher Funktion substituiert werden kann;

b) das spezifische Gesundheitsproblem für den Menschen begründet und die Notwendigkeit der Durchführung von Tierversuchen anhand eines detaillierten Forschungsprotokolls, das als Grundlage für die Bewertung vorgeschlagen wurde, nachgewiesen wird.

Der Beschluss über die Genehmigung, die damit verbundenen Bedingungen und das erzielte Endergebnis müssen in den von der Kommission gemäß Artikel 9 vorzunehmenden Jahresbericht eingehen.

Artikel 9

Die Kommission legt dem Europäischen Parlament und dem Rat jedes Jahr einen Bericht über Folgendes vor:

a) die Fortschritte bei der Entwicklung, Validierung und rechtlichen Anerkennung der alternativen Versuchsmethoden. Der Bericht enthält genaue Angaben zu Anzahl und Art der durchgeführten Tierversuche für kosmetische Mittel. Die Mitgliedstaaten sind verpflichtet, diese Angaben zusätzlich zu der Erhebung der statistischen Angaben gemäß der Richtlinie 86/609/EWG des Rates vom 24. November 1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (1) zu sammeln. Die Kommission sorgt insbesondere für die Entwicklung, Validierung und rechtliche Anerkennung alternativer Versuchsmethoden, die ohne lebende Tiere auskommen;

b) die Fortschritte der Kommission bei ihren Bemühungen, die Anerkennung der auf Gemeinschaftsebene validierten alternativen Methoden durch die OECD zu erwirken und die Anerkennung der Ergebnisse der in der Gemeinschaft mit Hilfe alternativer Methoden durchgeführten Sicherheitsprüfungen durch Nichtmitgliedstaaten zu erwirken, insbesondere im Rahmen der Kooperationsabkommen zwischen der Gemeinschaft und diesen Ländern.

Anhang IX

VERZEICHNIS DER VALIDIERTEN ALTERNATIVEN ZUM TIERVERSUCH

In diesem Anhang sind die vom Europäischen Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden (ECVAM) der Gemeinsamen Forschungsstelle validierten Alternativmethoden verzeichnet, die für die Erfüllung der Anforderungen dieser Richtlinie zur Verfügung stehen und nicht in Anhang V der Richtlinie 67/548/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe verzeichnet sind. Da Tierversuche unter Umständen nicht vollständig durch Alternativmethoden ersetzt werden können, ist in Anhang IX anzugeben, ob die jeweilige Alternativmethode Tierversuche vollständig oder nur teilweise ersetzen kann. □

