

Antwort
der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Frau Dr. Bard und der Fraktion
DIE GRÜNEN**
— Drucksache 10/2809 —

Alternativmethoden zum Tierversuch

*Der Staatssekretär im Bundesministerium für Jugend, Familie und
Gesundheit hat mit Schreiben vom 13. Februar 1985 namens der
Bundesregierung die Kleine Anfrage wie folgt beantwortet:*

1. Welche Alternativmethoden sind in den letzten zehn Jahren als Ersatz für welche Tierversuche durch die Behörden anerkannt worden?

Alternativmethoden werden hauptsächlich auf dem Gebiet der Mutagenese eingesetzt. Hierbei handelt es sich um Untersuchungen an Bakterien, Hefen, Pilzen und Säugerzellen in vitro. Die entsprechenden Testvorschriften sind in der EG-Richtlinie 84/449/EWG aufgeführt, so daß ihnen für den Bereich der Prüfung von Chemikalien verbindlicher Charakter zukommt (vgl. auch Frage 5). Dadurch ist es möglich, aufwendige Tierversuche, wie z. B. den Dominant-Letal-Test, nicht mehr routinemäßig, sondern nur noch in Spezialfällen einzusetzen. Der von den Tierzahlen her ebenfalls sehr aufwendige Specific Locus-Test wurde auf Initiative der Bundesregierung nicht in die verbindlichen Methodenbeschreibungen aufgenommen.

Auf den Gebieten der akuten Toxizität, chronischen Toxizität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxikologie und Sicherheitspharmakologie gibt es z. Z. keine behördlich anerkannten Alternativmethoden zum Tierversuch. In diesem Zusammenhang sei aber noch auf die erfolgreichen Bemühungen der Bundesregierung verwiesen, bei der Prüfung der akuten Giftigkeit die LD₅₀-Bestimmung zu ersetzen, was zu einer Einsparung der Versuchstiere um 50 v. H. bis 75 v. H. geführt hat.

2. Zu welchen Tierversuchen befinden sich derzeit welche Alternativmethoden in Überprüfung im Hinblick auf eine evtl. Anerkennung?

In Überprüfung befinden sich gegenwärtig der Hühnerembryotest zur Prüfung der Reizwirkung am Auge als Ersatz für den Draize-Test sowie bestimmte Zellsysteme zur Prüfung der Reiz- und Ätzwirkung an der Haut. Da diese Testsysteme jedoch noch nicht genügend standardisiert und validiert sind, können sie derzeit noch nicht Eingang in die entsprechenden Methodenbeschreibungen finden. Für Kurzzeitstudien zur Erfassung karzinogener Wirkungen befinden sich ebenfalls verschiedene in vitro-Tests in Überprüfung. Das Bundesgesundheitsamt mißt allen diesen Entwicklungen hohe Priorität bei und beschäftigt sich im Rahmen einer Arbeitsgruppe intensiv mit dieser Materie.

3. Über welchen Zeitraum mindestens sind Langzeitstudien zur Kanzerogenität vorgeschrieben bei Chemikalien bzw. Arzneimitteln?
 - a) Was sagen die Bestimmungen darüber aus, mit wie vielen Tieren welcher Art eine solche Studie durchzuführen ist?
 - b) Wie haben diese Kanzerogenitätslangzeitstudien zu erfolgen?
 - c) Muß jede Testsubstanz in jedem Fall sowohl über die Atemwege als auch über den Magen, auf bzw. über die Haut und durch Injektionen verabreicht werden?
 - d) Über welchen Zeitraum sind die Testsubstanzen den Tieren ständig zu verabreichen, und wie lange dauert ggf. eine daran anschließende Beobachtungs- und Untersuchungsphase?
 - e) Gibt es Unterschiede zwischen den Bestimmungen zur Durchführung von Kanzerogenitätslangzeitstudien mit Chemikalien und mit Arzneimitteln, wenn ja, welche?
 - f) Wieviel kostet eine Kanzerogenitätslangzeitstudie pro Testsubstanz?

Die Anforderungen an durchzuführende Kanzerogenitätsstudien sind für Arzneimittel im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, Rechtsvorschriften, L 332, 26. Jahrgang, vom 28. November 1983 Anhang III – Kanzerogene Wirkung, S. 23 bis 28 und für die nach dem Chemikaliengesetz durchzuführenden Kanzerogenitätsstudien in der OECD-Richtlinie Nr. 451 niedergelegt.

Für eine ordnungsgemäße Kanzerogenitätsstudie werden mindestens 50 Nagetiere beiderlei Geschlechts sowohl für die Kontrolle als auch für die jeweiligen Dosisgruppen (in der Regel 3) benötigt. Eine Prüfsubstanz muß nicht in jedem Fall auf mehreren Wegen verabreicht werden. Im Normalfall ist ein Weg ausreichend, der u. a. von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Stoffes und der vorgesehenen Exposition beim Menschen abhängt.

Der Verabreichungszeitraum wird von der eingesetzten Tierart bestimmt. Für Mäuse und Hamster beträgt der Zeitraum 18 Monate und für Ratten 24 Monate. Eine sich ggf. daran anschließende Beobachtungsphase ist abhängig von der Fragestellung und somit zeitlich nicht exakt zu definieren. Die Untersuchungsphase kann wegen der zeitlich aufwendigen pathologisch-histologischen Untersuchungen bis zu einem Jahr betragen.

Nach dem Chemikaliengesetz werden Kanzerogenitätsstudien erst bei einer Vermarktungsmenge von 1 000 Tonnen jährlich oder von 5 000 Tonnen insgesamt erforderlich (Stufe 2). Es ist davon auszugehen, daß für den Bereich der Chemikalien Kanzerogenitätsstudien nur relativ selten durchgeführt werden müssen, da der größte Teil der anzumeldenden Stoffe nicht diese Mengenschwelle erreichen wird. Bisher war eine derartige Prüfung für neue Stoffe noch nicht erforderlich.

Die Kosten für eine Kanzerogenitätsstudie werden auf etwa 500 000 bis 1 500 000 DM geschätzt, je nach Aufwand insbesondere der histopathologischen Untersuchungen.

4. Wieviel Prozent aller positiv mutagen befundenen Substanzen im in vitro-Test sind im Tierversuch negativ?
 - a) Welche Chemikalien befinden sich auf dem Markt, die in mehreren in vitro-Tests positiv, im Tierversuch negativ waren?
 - b) Wieviel Arzneimittel sind unter dem unter a) angesprochenen Sachstand auf dem Markt?
 - c) Stützen sich diese Einschätzungen als „falsch-positiv“ allein auf Überprüfungen der in vitro-Resultate durch Tierversuche?
 - d) Wie viele verschiedene Tierarten und welche werden für diese Überprüfungen herangezogen?
 - e) Stützen sich die Beurteilungen als „falsch-positiv“ auch auf Erkenntnisse am Menschen, und wenn ja, in wieviel Prozent aller Fälle bestätigen diese die Ergebnisse der Überprüfungen mittels Tierversuchen?
 - f) Wieviel Prozent der beim Menschen mutagenen/kanzerogenen Substanzen sind auch im Tierversuch mutagen bzw. kanzerogen?
 - g) Wieviel Prozent der beim Menschen mutagenen bzw. kanzerogenen Substanzen liefern bei in vitro-Tests positive Ergebnisse?
 - h) Wieviel Prozent der beim Menschen mutagenen bzw. kanzerogenen Substanzen sind auch im Tierversuch mutagen bzw. kanzerogen, liefern aber bei in vitro-Tests keine positiven Ergebnisse?
 - i) Wieviel Prozent der beim Menschen mutagenen bzw. kanzerogenen Substanzen liefern bei in vitro-Tests positive Ergebnisse, sind aber im Tierversuch nicht mutagen bzw. nicht kanzerogen?
 - j) Wieviel Prozent der bei Tieren mutagenen bzw. kanzerogenen Substanzen sind beim Menschen nicht mutagen bzw. nicht kanzerogen, liefern aber bei in vitro-Tests positive Ergebnisse?
 - k) Wieviel Prozent der bei Tieren mutagenen bzw. kanzerogenen Substanzen sind beim Menschen nicht mutagen bzw. nicht kanzerogen und liefern bei in vitro-Tests negative Ergebnisse?

Zur Prüfung auf Anhaltspunkte für eine krebserzeugende oder erbgutverändernde Eigenschaft von Chemikalien liegen in der Regel nur Befunde mit einzelnen in vitro-Tests vor (ChemG-Stufe 1). Eine Gegenüberstellung von diesen in vitro-Befunden mit den wenigen vorliegenden Befunden aus in vitro-Untersuchungen zur Mutagenität sowie prozentuelle Angaben für eine Konkordanz sind somit nicht möglich.

Die Beurteilung von kanzerogenen Wirkungen von Arzneimitteln beruht praktisch ausschließlich auf Ergebnissen aus Tierversuchen, da in vitro-Experimente nur ergänzende Informationen liefern können und epidemiologische Untersuchungen kaum vorliegen. Alle Substanzen, die bisher beim Menschen als kanzerogen erkannt wurden, wirken auch im Tierversuch kanzerogen.

Zwar ergibt sich für gentoxisch wirkende Chemikalien eine hohe Übereinstimmung zwischen in vivo-Untersuchungen zur Kanzerogenität (Tierlangzeitversuche) und Untersuchungen zur Mutagenität in vitro und in vivo; dies gilt jedoch nicht für die große Gruppe der nicht gentoxisch wirkenden Kanzerogene.

Andererseits befindet sich eine Vielzahl von Stoffen auf dem Markt, die in mehreren in vitro-Tests positiv wirkt, sich im Tierversuch und auch beim Menschen hingegen negativ erweist. Die Einschätzung der in vitro-Befunde als „falsch-positiv“ stützt sich dabei nicht nur allein auf die Resultate aus Tierversuchen und epidemiologischen Befunden. Dieser Schluß ist nur nach Kenntnis des gesamten toxikologischen Profils einer Substanz zu ziehen, wobei u. a. folgende Fragen zu berücksichtigen sind:

- wird die Substanz resorbiert,
- wird der Stoff schnell und unverändert ausgeschieden,
- führt der Stoffwechsel zu einer Entgiftung,
- wird der Stoff so unspezifisch gebunden, daß für eine spezifische Bindung am Wirkort keine Mengen zur Verfügung stehen,
- sind Prozesse vorhanden, die eine Reversibilität erkennen lassen?

5. Welche sind die üblichen in vitro-Tests zur Bestimmung einer mutagenen bzw. kanzerogenen Wirkung einer Testsubstanz bezogen auf die Fragen 4 f) bis k), und wie teuer sind diese?

Die zur Prüfung eines Arzneimittels auf ihre mutationsauslösende Wirkung durchzuführenden Untersuchungen (in vitro und in vivo) sind im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (Mitteilungen und Bekanntmachungen, C 293, 27. Jahrgang, vom 5. November 1984, Anhang II – Prüfung von Arzneimitteln auf ihre mutationsauslösende Wirkung, S. 11 bis 14) dokumentiert. Die Testung von Arzneimitteln auf kanzerogene Wirkung allein anhand von in vitro-Tests entspricht nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Für Chemikalien sind im Anhang V der EG-Richtlinie 67/548/EWG in der Fassung der 6. Anpassungsrichtlinie (RL 84/449/EWG) 13 in vitro-Tests zur Prüfung auf Mutagenität (einschließlich „prescreening“ auf Karzinogenität) aufgeführt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß durch eine derartige Vorprüfung bei negativem wie positivem Ausgang keine endgültige Bewertung des kanzerogenen Potentials gemacht werden kann.

Die Preise für einzelne in vitro-Tests liegen nach Kenntnis der Bundesregierung zwischen ca. 1 500 und ca. 20 000 DM.

6. Ab welcher Produktionsmenge müssen Chemikalien aufgrund welcher Bestimmungen an Tieren getestet werden, und was sagen die Bestimmungen hierzu im einzelnen aus?

Die für die Anmeldung eines Stoffes nach dem Chemikaliengesetz erforderlichen Prüfnachweise sind in den §§ 7 und 9 aufgeführt. Nähere Einzelheiten werden in der Chemikaliengesetz Anmelde- und Prüfnachweise-Verordnung sowie in der Chemikaliengesetz Gefährlichkeitsmerkmale-Verordnung erläutert. In der Grundstufe (ab 1 Tonne) kann die Prüfung von Chemikalien auf Mutagenität/Kanzerogenität durch in vitro-Untersuchungen erfolgen. Ebenso können als weitergehende Untersuchungen in Stufe 1 (ab 100 Tonnen) in vitro-Methoden herangezogen werden.

Bei positivem Befund dieser Untersuchungen sind jedoch zur Abklärung des potentiellen mutagenen/kanzerogenen Potentials in vivo-Versuche durchzuführen (vgl. auch Frage 4). Die Durchführung von tierexperimentellen Versuchen leitet sich aus der Chemikaliengesetz Gefährlichkeitsmerkmale-Verordnung ab. So ist es zur Einstufung und Kennzeichnung als „krebserzeugend“ nach § 1 Abs. 1 Nr. 11 erforderlich, daß entweder eindeutige epidemiologische Befunde vorliegen müssen oder aber Befunde in einem geeigneten Tierversuch an einem Säugetier erhoben wurden.

7. Müssen auch Chemikalien, die vor Inkrafttreten des neuen Chemikaliengesetzes entwickelt wurden, nachträglich in Tierversuchen und in welchen oder in in vitro-Tests und in welchen geprüft werden?

Für Chemikalien, die vor Inkrafttreten des Chemikaliengesetzes entwickelt wurden (sog. Altstoffe), können nach § 4 Abs. 5 ChemG – sofern tatsächlich Anhaltspunkte für bestimmte gefährliche Eigenschaften bestehen – nachträgliche Prüfungen (in vitro und in vivo) gefordert werden. Die Art der nachträglichen Prüfungen wird durch die ermittelten Verdachtsmomente der gefährlichen Eigenschaften bestimmt, wobei die Gefährlichkeitsmerkmale „sehr giftig“, „giftig“, „krebserzeugend“, „fruchtschädigend“, „erbgutverändernd“ bzw. „umweltschädigend“ Berücksichtigung finden. Zur Abklärung des betreffenden Gefahrenpotentials kann somit die Untersuchungspalette Versuche von in vitro-Tests bis hin zu Langzeit-in vivo-Tierversuchen umfassen.

8. Welche in vitro-Tests sind

- a) im Chemikaliengesetz bzw.
- b) im Arzneimittelgesetz

zwingend vorgeschrieben und aufgrund welcher Bestimmungen?

Welche alternativen Tests ohne Tiere werden darüber hinaus empfohlen?

- a) Nach § 7 Abs. 1 Nr. 3 ChemG sind für die Grundstufe zur Prüfung auf Anhaltspunkte für eine krebserzeugende oder erbgutverändernde Eigenschaft in vitro-Tests an bakteriellen (z. B. AMES-Test) und nichtbakteriellen Systemen vorgesehen. Das weitere Vorgehen, das nach einem Stufenplan abläuft,

hängt von der Vermarktungsmenge des angemeldeten Stoffes pro Jahr ab. Hierbei werden dann die in Anhang V der EG-Richtlinie aufgeführten in vitro-Tests eingesetzt.

- b) Bei den in der Antwort auf die Frage 5 erwähnten Untersuchungen wird nicht auf bestimmte Tests abgestellt.

Auf Grund fehlender Validität werden z.Z. keine weiteren in vitro-Methoden empfohlen.

9. Teilt die Bundesregierung die Auffassung oder kann sie sie widerlegen, daß Teratogenitätstests am Tier nur ungenügend auf den Menschen übertragbar sind, und wieso wird auf den Medikamentenbeipackzetteln meist vor der Einnahme während der Schwangerschaft gewarnt?

Die Frage der Übertragbarkeit von tierexperimentellen und alternativ erhaltenen Ergebnissen ist ein allgemeines Problem und nicht auf das Gebiet der Teratologie beschränkt. Alle beim Menschen als teratogen erkannten Substanzen sind in geeigneten Tierversuchen ebenfalls teratogen. Auch wenn nicht jedes im Tierversuch entdeckte teratogene Potential auch ein Auftreten von Mißbildungen beim Menschen bedeutet, ist dieses aus Sicherheitsgründen zunächst anzunehmen. Der nicht ausgeräumte Verdacht auf schädigende Wirkungen führt nach § 11 AMG zur Angabe in der Packungsbeilage zugelassener Arzneimittel. Darüber hinaus steht es dem Hersteller frei, bei zugelassenen und als zugelassen geltenden Arzneimitteln weitergehendere Angaben zu machen. Auf das Problem der Herstellerhaftung wird verwiesen. Im Rahmen der Novellierung des Arzneimittelgesetzes sind präzise Angaben entsprechend dem Stand der Kenntnis zum Arzneimittel für die Information für Fachkreise vorgesehen.

10. Wie schätzt die Bundesregierung die Möglichkeit ein, Systeme zur Testung auf fruchtschädigende Eigenschaften ohne Tierversuch zu entwickeln, und welche staatlichen Mittel werden hierfür aufgewendet?

Bisher gibt es keine alternativen toxikologischen Prüfmethode, die die für Säugetiere charakteristische Einheit von Mutter und Embryo ersetzen können.

Bisher durchgeführte Untersuchungen an Hühnereiern, dem Polypen Hydra und an Drosophila haben gezeigt, daß nur ein Teil der für den Menschen bzw. andere Säugetiere fruchtschädigenden chemischen Stoffe mit derartigen alternativen Systemen zu erfassen sind. Vielversprechend für eine einfache Vorprüfung ist das Hydra-System, bei dem sich ähnlich wie beim Säugetier die unterschiedliche Empfindlichkeit vom embryonalen und erwachsenen Zellen gegenüber chemischen Stoffen prüfen läßt. Zellkulturen von erwachsenen und embryonalen Säugetierzellen erfassen gewöhnlich nur einen spezifischen Endpunkt der Schädigung. Damit werden die komplexen Mechanismen, die für die Aus-

lösung fruchtschädigender Effekte am schwangeren Tier verantwortlich sind, nur unzureichend erfaßt. Die in vitro-Kultur von Säugetierembryonen oder ihrer Organe erfaßt die Metabolisierung im mütterlichen Organismus nicht, ist sehr kostenaufwendig und erfordert weiterhin den Einsatz trächtiger Säugetiere. Daher kann auf die Hauptprüfung im Tierversuch nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht verzichtet werden.

Die Bundesregierung befürwortet die Entwicklung von Alternativmethoden zur Testung von Arzneimitteln und Chemikalien auf fruchtschädigende Wirkungen und fördert mit Haushaltsmitteln entsprechende Vorhaben.

11. Wie viele Tiere verbraucht bzw. verbrauchte die chemische Industrie jährlich zum Testen von Chemikalien
- a) vor Inkrafttreten des neuen Chemikaliengesetzes bzw.
 - b) seit Inkrafttreten des neuen Chemikaliengesetzes?

Der Bundesregierung ist die Zahl der vor bzw. nach dem Inkrafttreten des Chemikaliengesetzes von der chemischen Industrie verbrauchten Tiere nicht bekannt.

Auf Grund der Harmonisierung von Prüfvorschriften innerhalb der EG sowie der gegenseitigen Anerkennung der Prüfnachweise ist davon auszugehen, daß die Zahl an eingesetzten Versuchstieren seit Inkrafttreten des Chemikaliengesetzes nicht meßbar angestiegen ist.

12. Wie steht die Bundesregierung zur Empfehlung des BGA auf Testung von Kosmetika (1981) in Tierversuchen? Beabsichtigt sie, auf eine Revidierung dieser Empfehlung hinzuwirken?

Die Empfehlung des Bundesgesundheitsamtes zur Prüfung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von kosmetischen Mitteln beschreibt nur den Rahmen der vom Hersteller für eine gesundheitliche Bewertung üblicherweise durchzuführenden Untersuchungen. In ihr wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß Prüfbereiche und Prüfmethode der laufenden Ergänzung und Anpassung an den wissenschaftlichen Fortschritt bedürfen und zur Durchführung der Prüfung auch andere Methoden angewandt werden können, wenn diese nach allgemein anerkannten Grundsätzen gleichwertige Ergebnisse liefern. Deshalb steht die Empfehlung dem Einsatz von Alternativmethoden zum Tierversuch nicht im Wege. Sobald diese Methoden allgemein anerkannt sind, werden sie in der Empfehlung auch ausdrücklich Berücksichtigung finden.

