

2. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel

Protokoll des BfR vom 4. Dezember 2008

Die Kommission für kosmetische Mittel wurde im Mai 2008 als BfR-Kommission neu gegründet. Sie führt die Arbeit der ehemaligen Kommission für kosmetische Mittel weiter, die seit 1968 regelmäßig getagt hat und am 3. Dezember auf ihr vierzigjähriges Bestehen zurückblicken konnte. Mit einem Symposium wurde ein Gremium gewürdigt, das den Verbraucherschutz auf diesem Sektor seit Jahrzehnten begleitet hat und dem BfR sowie seinen Vorgängern beratend zur Seite stand. Mit einem historischen Rückblick wurde auf die schwierigen Phasen der Anfänge sowie auf die Entwicklungen und Regularien zur Sicherstellung des Verbraucherschutzes in Deutschland und in Europa hingewiesen.

Mit Spannung werden Neuentwicklungen auf dem Sektor der kosmetischen Mittel erwartet, die sich bereits auf molekularbiologischem und technologischem Wege anbahnen.

Auch die neue BfR-Kommission besteht aus berufenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern von Universitäten, von Behörden und der Industrie sowie aus benannten Experten und Sachverständigen, die bei Bedarf für spezifische und fachübergreifende Fragestellungen hinzugezogen werden können. Die Aufgabe der externen unabhängigen Mitglieder und geladenen Sachverständigen besteht in der wissenschaftlichen Beratung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) bei Fragen aus dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und den Überwachungsbehörden der Bundesländer zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel sowie zur Regulation und Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung und ihrer Anlagen. Am 4. Dezember 2008 tagte die neue BfR-Kommission zum zweiten Mal. Im Folgenden werden die Themen dargestellt, die im Mittelpunkt der Beratungen standen.

Auf der 2. Sitzung der BfR-Kommission für Kosmetische Mittel am 4. Dezember 2008 standen u.a. die folgenden Themen im Mittelpunkt der Beratung:

1 Das TTC-Konzept: Threshold of Toxicological Concern - Bewertung der systemischen Toxizität ohne Erhebung zusätzlicher Daten aus Tierversuchen

Der Kommission wurde in einem Referat das TTC-Konzept vorgestellt, das auf einem Konzept der US-FDA und der EFSA im Lebensmittelbereich basiert. Dieses Konzept wird im Folgenden in gekürzter Form dargestellt.

Für die Risikobewertung von Stoffen wird die vom Menschen aufgenommene Menge (Exposition) einer für den Menschen sicheren Dosis (z.B. ADI, Acceptable Daily Intake) gegenübergestellt. Die für den Menschen als sicher anzusehende Dosis wird aus Tierversuchen gewonnen, bei denen die Tiere meist mit verschiedenen Dosierungen im Langzeitversuch gefüttert werden. Daraus lässt sich der sogenannte NOAEL (No observed adverse effect level) ableiten. Durch Einbeziehung von Sicherheitsfaktoren (100 für den Menschen) erhält man eine für den Menschen als sicher geltende Dosis.

Das TTC-Konzept (Threshold of toxicological concern-Konzept) bietet einen alternativen Ansatz zum Umgang mit Stoffen, für die nur unzureichende Daten vorliegen und soll dazu beitragen, die Anzahl von Versuchstieren zu verringern. Das TTC-Konzept hat den Anspruch, zu einem Stoff, dessen chemische Struktur bekannt ist, eine unbedenkliche Exposition für den Menschen anzugeben, ohne dass dieser Stoff selbst in einem toxikologischen Langzeittest an Tieren getestet wurde. Das Konzept basiert auf den Arbeiten von Cramer (1978),

Munro (1996) und JECFA (1995), die einen generellen Schwellenwert als „Threshold of Toxicological Concern (TTC)“ für indirekte Lebensmittelzusatzstoffe bzw. Geschmacksverbesserer/Aromastoffe eingeführt haben. Sie definierten, dass bei einer Aufnahme eines Stoffes von $< 1,5 \mu\text{g}/\text{Person}/\text{Tag}$ keine Gesundheitsgefährdung vorliegt.

Die Basis hierzu bildet eine Auswertung der Cancer Potency-Datenbank und ein politisch akzeptiertes Lebenszeit-Krebsrisiko von 1 zu einer Million. Dieses Konzept wurde weiter ausgearbeitet und in den Arbeiten von Kroes et al. (2004 sowie 2006) zusammenfassend dargestellt. Verschiedene Substanz-Klassen wurden entsprechend ihrer chemischen Struktur in das Konzept integriert, für die spezifische Schwellenwerte abgeleitet wurden. Diese Schwellenwerte stützen sich auf Toxizitätsdaten von nicht-genotoxischen Substanzen.

Zusammenfassend konnten folgende TTC-Werte abgeleitet werden:

Ein niedriger TTC von $0,15 \mu\text{g}/\text{Tag}/\text{Person}$ wird mutagenen/kanzerogenen Stoffen zugeordnet. Der TTC für Stoffe, die nicht dieser Kategorie angehören, beträgt $1,5 \mu\text{g}/\text{Person}$ und Tag bei Annahme einer durchschnittlichen Aufnahme von 1500 g Nahrung und 1500 g Flüssigkeit. In Abhängigkeit von chemischen Strukturklassen (Cramer-Klassen 1-3) wurden weitere Werte festgelegt. Mit abnehmender toxikologischer Potenz sind dies: $90 \mu\text{g}/\text{Tag}/\text{Person}$ (Cramer-Klasse 3), $540 \mu\text{g}/\text{Tag}/\text{Person}$ (Cramer-Klasse 2), $1800 \mu\text{g}/\text{Tag}/\text{Person}$ (Cramer-Klasse 1). Beim Unterschreiten dieser Expositionen werden nach diesem Konzept keine Risiken erwartet.

Nicht anwendbar ist das TTC-Konzept auf folgende Stoffgruppen: Akkumulierende Stoffe wie Schwermetalle, endokrine Disruptoren, hochmolekulare Substanzen, Proteine und allergene Substanzen, da die zugrundeliegende Datenbasis nicht ausreichend ist (Kroes et al. 2000, 2004).

Das TTC-Konzept kann als Baustein in der Risikobewertung betrachtet werden und wird als Ersatz von tierexperimentellen Langzeit-Untersuchungen angesehen. Es gibt, bezogen auf eine spezifische Substanzklasse, eine unbedenkliche Schwellendosis an. Als Anwendungsgebiete wurden Lebensmittelkontaktmaterialien, Aromastoffe, genotoxische Verunreinigungen in Pharmaka und REACH vorgeschlagen. In einer aktuellen Publikation (Kroes et al. 2007) wurde empfohlen, das TTC-Konzept auch auf Ingredienzien kosmetischer Mittel anzuwenden.

In einer gemeinsamen Arbeitsgruppe haben sich die drei wissenschaftlichen Ausschüsse der Europäischen Union Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER) und Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) mit dem TTC-Konzept befasst. Die generelle Anwendbarkeit auf die Chemikalienbewertung sowie die Bewertung bei der dermalen Anwendung kosmetischer Inhaltsstoffe wurde geprüft und in einem Konsultations-Dokument öffentlich zur Diskussion gestellt:

“Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for the Safety Assessment of Chemical Substances” Draft Opinion SCCP/1171/08 vom 19. November 2008. Preliminary report agreed by SCHER, SCCP and SCENIHR for public consultation.

Bei den bisher verfügbaren Daten zur dermalen Anwendung wurden folgende Kritikpunkte herausgearbeitet:

- Für die Anwendbarkeit auf kosmetische Inhaltsstoffe müssen Unterschiede im Metabolismus bei dermalen und oraler Aufnahme berücksichtigt werden. Die vorhandenen Daten zum Hautmetabolismus weisen Lücken auf, die keine allgemeinen Gesetzmäßigkeiten und die Festlegung von Grenzwerten zulassen.
- Die bereits vorhandenen Daten für kosmetische Inhaltsstoffe wurden teilweise aus Studien gewonnen, die mit nicht vergleichbaren Tierspezies und unterschiedlichen Endpunkten (NOAEL und LOAL) durchgeführt worden sind und entsprechen nicht mehr in allen Fällen dem heutigen Standard.
- Die Daten sind nicht auf Homogenität geprüft, da verschiedene Studien (28-Tage- und 90-Tage-Untersuchungen) zusammen betrachtet worden sind. In diesem Zusammenhang wurde als weiterer Kritikpunkt angeführt, dass nur Daten berücksichtigt werden sollten, die durch ein unabhängiges Expertengremium einer Qualitätsprüfung unterzogen wurden. Auch die Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen sollte geprüft werden.
- Generell wird die Klassifizierung, vor allem die Cramer-Klasse 2 mit nur wenigen Stoffen hinterfragt. Auch komplexe chemische Strukturen sind ungenügend berücksichtigt.
- Weitere Probleme werden bei der Betrachtung aller Expositionsquellen, wie z.B. bei einigen Aromastoffen, gesehen. Die Daten wurden nur aus dem Lebensmittelbereich gewonnen, obwohl identische Stoffe auch in Kosmetika eingesetzt werden.
- Als ein zentrales Problem wird jedoch die Aufnahme über die Haut angesehen, die hohe Unsicherheitsfaktoren birgt, da wenig Studien zur Wirkung und Exposition bei dermalen Anwendung vorliegen.
- Auch hochexponierte Verbraucher-Gruppen sind nicht betrachtet worden. Hier wird Nachbesserungs- und Forschungsbedarf gesehen, wobei im Fokus der Diskussion die Einsparung von Versuchstieren steht.

1.1 Beratungsergebnis

Die Mitglieder und Gäste stimmen dahingehend überein, dass das TTC-Konzept basierend auf der Abschätzung der Exposition für den oralen Zufuhrweg im Lebensmittelbereich durch die verschiedenen Klassifizierungen hilfreich ist.

Bei dermalen Anwendung werden Unsicherheiten und Bedenken bei der Expositionsabschätzung geäußert, da kaum verwertbare Daten zur dermalen Penetration von einer Reihe von Chemikalien und neu entwickelten Stoffen vorliegen.

Als ergänzendes Hilfsmittel kann das TTC-Konzept zur Bewertung von kosmetischen Inhaltsstoffen, insbesondere von Kontaminanten, nützlich sein. Zum heutigen Zeitpunkt ist es jedoch nicht ausgereift genug, um generell für regulatorische Zwecke für die dermale Anwendung genutzt zu werden. Bei der Expositionsabschätzung dermal angewandeter Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel wird noch Forschungsbedarf gesehen, insbesondere zum Penetrationsverhalten und zum Hautmetabolismus.

2 Sachstand zu Alternativmethoden zu Tierversuchen bei Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel

Im Anschluss an die Diskussion zum TTC-Konzept und seine Anwendbarkeit bei Exposition von Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel hat sich die Kosmetik-Kommission auch mit dem aktuellen Stand der Alternativmethoden zum Tierversuch befasst.

Anlass der Diskussion war mitunter der 11. März 2009. Nach der Kosmetik-Verordnung, die hier die Europäische Kosmetik-Richtlinie umsetzt, dürfen kosmetische Mittel nicht in den Verkehr gebracht werden, wenn sie oder ihre Bestandteile im Tierversuch überprüft worden sind, soweit eine alternative geprüfte Methode existiert und amtlich bekannt gemacht wurde. Kosmetische Mittel und deren Bestandteile, die im Zusammenhang mit der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Reproduktionstoxizität oder Toxikokinetik in Tierversuchen überprüft worden sind, für die keine alternativen Methoden vorhanden sind, können noch bis zum 11. März 2013 in den Verkehr gebracht werden.

Der Stand der Alternativmethoden für die bei der Risikobewertung wesentlichen toxikologischen Endpunkte ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Toxikologischer Endpunkt	Validierte Alternativmethode	Ersetzt Tierversuche vollständig/teilweise
Dermale Absorption	OECD 428	vollständig
Phototoxizität	OECD 432	vollständig
Hautreizung	EU Methode B.46	vollständig
Augenätzung	OECD in Vorbereitung	vollständig
Mutagenität	OECD 471, 473, 476, 479, 480, 481, 482, 487	teilweise
Hautätzung	OECD 431, 430 in Vorbereitung	teilweise
Akute orale Toxizität	OECD 420, 423, 425	teilweise
Hautsensibilisierung	OECD 429	teilweise
Augenreizung	-	-
Subchronische Toxizität	-	-
Reproduktionstoxizität	-	-

Eine derartige Übersicht ist in der Kosmetik-Richtlinie als Anhang IX vorgesehen, der bisher allerdings leider leer ist. Aus Sicht der Kosmetik-Kommission wäre es wünschenswert, den Anhang entsprechend zu füllen. Diese Information zum Stand der Alternativmethoden könnte dazu beitragen, die Transparenz zu erhöhen und die Entwicklung von Alternativmethoden fördern.

2.1 Ausschluss krebserzeugender und erbgutverändernder Eigenschaften

Zum Ausschluss krebserzeugender und erbgutverändernder Eigenschaften stehen verschiedene Testsysteme zur Verfügung. Für die Abklärung unterschiedlicher mutagener Ereignisse wie Genmutationen, Chromosomenmutationen und Genommutationen gibt es eine Reihe von Alternativen zum Test an Säugetieren. 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.

Auf dieses Problem macht auch der SCCP (Scientific Committee for Consumer Products) der EU aufmerksam. Bei einer im Jahre 2008 vorgenommenen Auswertung zur Mutagenitätstestung von Haarfarben hat sich gezeigt, dass die *In-vitro*-Testmethoden in der Mehrzahl (24 von 26) positive Ergebnisse zeigten, während bei weiterführenden Untersuchungen *in*

vivo die Ergebnisse negativ ausfielen. Bei ausschliesslicher Testung *in vitro* hätten diese Haarfarben verboten werden müssen, weil die Alternativmethode „falsch positive“ Resultate ergeben hatte, die sich bei der Testung *in vivo* als irrelevant erwiesen.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_08.pdf

In der Diskussion wurde die Einschätzung geäußert, dass der Zeitbedarf zur Entwicklung neuer Testsysteme erheblich höher sein wird als bisher vermutet. Insbesondere auch für die Endpunkte Genotoxizität und Sensibilisierung wird die Situation aus Sicht der Risikobewertung als unbefriedigend angesehen, da es bisher keine allgemein akzeptierten Testsysteme gibt, die eine abschließende Bewertung ohne Tierversuche erlauben.

2.2 Sicherheitsabstand

Die Kosmetik-Kommission berücksichtigt bei der Risikobewertung den Notes of Guidance des SCCP.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_04.pdf

Ein zentrales Element der Risikobewertung ist die Ermittlung des Sicherheitsabstands (Margin of Safety, MoS). Eine Voraussetzung dafür ist ein NOAEL aus einer subchronischen Toxizitätsstudie, die auf systemische Toxizität bei Versuchstieren prüft. Bei der Untersuchung auf systemische Toxizität müssen alternative Systeme komplexe Anforderungen erfüllen, z.B.:

- Repräsentation von Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung in qualitativer und quantitativer Hinsicht,
- Repräsentation von Toxifizierung, Detoxifizierung, Enzyminduktion, Sättigung und Reparatur,
- Repräsentation von Langzeiteffekten,
- Modellierung der Manifestationen der Toxizität in einem Organ,
- Modellierung der Toxizität aller Organe,
- Modellierung hormonaler Effekte.

Zurzeit ist nicht erkennbar, dass solche Systeme in absehbarer Zeit verfügbar sein werden.

Angesichts fehlender alternativer Testsysteme zur systemischen Toxizität ist die Ermittlung des MoS im Augenblick ohne Tierversuche nicht möglich.

Kontrovers diskutiert wird auch die mögliche Perspektive, Ergebnisse von Toxizitätsprüfungen von Chemikalien, die beispielsweise im Rahmen von REACH durchgeführt wurden, aber u. a. auch in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden, für die Risikobewertung zu verwenden. Kaum eine Substanz wird nur für den kosmetischen Bereich entwickelt. Welcher Spielraum sich hier bietet, ist zurzeit offen.

Probleme werden erwartet für die künftige Risikobewertung von Stoffen, die zulassungspflichtig sind, und für die technologische Weiterentwicklung z.B. von

- Haarfarben
- Konservierungsmitteln
- UV-Filtersubstanzen
- Farbstoffen, Tattoofarben
- Vitaminen, Antioxidantien
- Technologischen Hilfsstoffen

Die Kommission für kosmetische Mittel unterstützt ausdrücklich die Bemühungen, Tierversuche für kosmetische Mittel durch Alternativmethoden zu ersetzen. Sie weist jedoch darauf hin, dass die Fristen zum Verbot von Tierversuchen an den wissenschaftlichen Fortschritt gebunden werden müssen. Zunächst müssen die bestehenden methodischen Probleme gelöst werden. Das scheint der Kommission erforderlich zu sein, um die Qualität der Risikobewertung und das bisherige hohe Niveau des Verbraucherschutzes bei kosmetischen Mitteln nicht zu gefährden. Die Anstrengungen zur Entwicklung neuer Methoden für die kritischen Endpunkte müssen erheblich gesteigert werden. Ein weiterer wesentlicher Diskussionspunkt war die Evaluierung für bereits bestehende bzw. noch zu entwickelnde Alternativmethoden. Hier sollte das künftige Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) der EU eine zentrale Rolle einnehmen.

2.3 Ausblick

Im Artikel 14 der im Entwurf vorliegenden Verordnung für kosmetische Mittel der EU ist vorgesehen, dass die EU-Kommission bei möglichen technischen Schwierigkeiten jährliche Berichte erstellen wird. Für das Jahr 2011 ist eine Bestandsaufnahme der technischen Schwierigkeiten durch die EU-Kommission vorgesehen. Zudem sind Ausnahmen für Ingredienzien vorgesehen, die in großem Umfang genutzt werden und unersetzlich sind.

3 Referenzen

- Cramer GM, Ford RA, Hall RA (1978). Estimation of toxic hazard – a decision tree approach. *Food Cosmet Toxicol*, **16**: 255-276.
- JECFA (1995). "Evaluation of certain food additives and contaminants. 44th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives", WHO Technical Report Series, No 859. http://www.who.int/pcs/jecfa/JECFA_publications.htm
- Kroes R, Galli C, Munro I, Schilter B, Tran LA, Walker R, Würtzen G. (2000). Threshold of toxicological concern for chemical substances in the diet: A practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food Chem Toxicol*, **38**: 255-312.
- Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol* **42**: 65-83.
- Kroes R, Renwick AG, Feron V, Galli CL, Gibney M, Greim H, Guy RH, Lhuguenot JC, van de Sandt JJ (2007). Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food and Chemical Toxicol.* **45**: 2533-2562.
- Munro IC, Ford RA, Kennepohl E, Sprenger JG (1996). Correlation of structural class with No-Observed-Effect Levels: A proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem Toxicol*, **34**: 829-867.