



Gefährliche Stoffeigenschaften: PBT-Bewertung von Arzneimitteln

Ines Prutz (ines.prutz@uba.de), Jens Schönfeld (jens.schoenfeld@uba.de),
Astrid Wiemann (astrid.wiemann@uba.de) alle Umweltbundesamt Dessau-Roßlau

Zusammenfassung

Persistente, bioakkumulierende und toxische (PBT) Stoffe sind Substanzen mit gefährlichen Eigenschaften, da ihre fehlende Abbaubarkeit und hohe Anreicherung in Organismen zu langfristigen Wirkungen in der Umwelt u.a. zu einer Verteilung in der Nahrungskette führen kann. Ihre Wirkungen werden, anders als in der Risikobewertung, unabhängig von der Exposition betrachtet, da für PBT-Substanzen keine „unbedenkliche“ Konzentration in der Umwelt vorhergesagt werden kann.

Die Bewertung von Arzneimitteln mit PBT-Eigenschaften erfolgt in stufenweisen Verfahren in Anlehnung an die PBT-Kriterien nach REACH. An der noch ausstehenden Implementierung der PBT-Bewertungsgrundlagen in die Arzneimittel-Leitfäden wird derzeit gearbeitet.

Der Beitrag informiert über Hintergründe der PBT-Bewertung von Tier- und Humanarzneimitteln und führt den weiteren Handlungsbedarf hinsichtlich der Fortentwicklung der Bewertungskonzepte auf.

1. Einleitung

Persistente, Bioakkumulierende und Toxische (PBT) Stoffe stellen eine Gefährdung für die Umwelt dar. Ihre fehlende Abbaubarkeit (Persistenz) und hohe Anreicherung in Organismen (Bioakkumulation) kann zu langfristigen, negativen Wirkungen (Toxizität) in der Umwelt führen. Persistente und bioakkumulierende Stoffe können sich zudem in Umweltkompartimenten (Wasser, Sediment, Boden, Luft) anreichern und in Nahrungsketten verteilen. Die Wirkungen werden über die Bioakkumulation verstärkt und zeigen sich z.T. erst in entlegenen und unberührten Regionen der Erde, z.B. Meeres- und Polargebieten. Der Eintrag in die Umwelt und die mögliche Wirkung auf die Ökosysteme und die menschliche Gesundheit können somit zeitlich oder räumlich voneinander entkoppelt auftreten. Einmal in die Umwelt eingetragen, verbleiben diese Stoffe in der Umwelt und eingetretene Schäden sind irreversibel.

Aus diesem Grund hat die Identifizierung von Substanzen mit PBT-Eigenschaften in den Regelungsbereichen der Stoffgesetze einen besonders hohen Stellenwert. PBT-Stoffe gelten gemäß REACH-VO als besonders besorgniserregend (EG, 2006; EU, 2011).

Die Wirkungen werden, anders als in der Risikobewertung, unabhängig von der Höhe des Stoffeintrags betrachtet, da für PBT Substanzen keine „unbedenkliche“ Konzentration in der Umwelt mit ausreichender Zuverlässigkeit vorhergesagt werden kann. Potentielle PBT-Substanzen werden daher gefährlichkeitsbasiert, auf Grundlage der intrinsischen Eigenschaften einer Substanz, bewertet und nicht risikobasiert. Auf europäischer Ebene wurde 2003 mit dem Leitfaden zur

Risikobewertung von Neu- und Altstoffen sowie Bioziden, (EU TGD, EU, 2003) erstmals eine PBT-Bewertung eingeführt. Die Grundsätze der PBT-Bewertung finden sich in allen Regelungsbereichen der verschiedenen Stoffgesetze (Biozide, Pflanzenschutzmittel, Industriechemikalien und Arzneimittel) wieder (Tab. 1). Dem Vorsorgeprinzip folgend sollen die Einträge von PBT-Stoffen vermieden bzw. minimiert werden. Trotz einheitlich festgelegter PBT-Kriterien (EU, 2011), existieren bislang keine vollständig übereinstimmenden Bewertungskonzepte. Eine harmonisierte Bewertung ist gerade vor dem Hintergrund der Bewertung identischer Wirkstoffe in den Zulassungsverfahren verschiedener Stoffgesetze wichtig. So können beispielsweise Tierarzneimittel, wie Antiparasitika gleichzeitig als Insektizide im Pflanzenschutz bzw. als Biozid eingesetzt werden.

Die regulatorischen Konsequenzen (z. B. Nicht-Zulassung, Auflagen) für identifizierte PBT-Stoffe sind in den einzelnen Stoffvollzügen unterschiedlich. Wenn aufgrund der vorhandenen Daten eine definitive PBT-Einstufung nicht möglich ist, kann eine vorläufige Bewertung auf Grundlage sogenannter PBT-Screening-Kriterien erfolgen (ECHA, 2008). Diese Stoffe werden als „potentielle PBT-Kandidaten“ bezeichnet. Auf Grundlage der definitiven PBT-Kriterien (Tab. 2) ermittelte PBT-Kandidaten müssen in entsprechenden internationalen EU-Gremien, wie der ECHA bestätigt werden, bevor sie als identifizierte PBT-Stoffe gelten.

2. Human- und Tierarzneimittel mit PBT Eigenschaften

Eine Vielzahl von Arzneimitteln wurde bisher nicht auf ihre Umweltverträglichkeit geprüft. Der Leitfaden zur Umweltbewertung für Humanarzneimittel wurde 2006 etabliert (EMEA, 2006).

Die entsprechenden Leitfäden für Tierarzneimittel wurden 2000 (Phase I) bzw. 2004 (Phase II) (VICH, 2000; VICH 2004) eingeführt. Eine PBT-Bewertung der sogenannten „Alt-Arzneimittel“ (Arzneimittel, welche vor Etablierung der genannten Leitfäden zugelassen wurden) ist aufgrund fehlender Daten zum Umweltverhalten somit häufig nicht möglich. Die Leitfäden der europäischen Arzneimittelagentur verweisen zur PBT-Bewertung auf den technischen Leitfaden (TGD, 2003, Part II) für Industriechemikalien und Biozide. Hier finden sich die Kriterien und Ausführungen zur Bewertung der Persistenz, der Bioakkumulation und der Ökotoxikologie. Mit Einführung der Chemikalien-Verordnung, (EG) Nr. 1907/2006 (REACH) wurde die PBT-Bewertung in die Verfahren der SVHC (substances of very high concern) eingegliedert. Das zur PBT-Bewertung von Arzneimitteln referenzierende TGD für Industriechemikalien und Biozide wurde seitdem durch mehrere technische REACH Ausführungsdokumente (ECHA,

2008) ersetzt. Auf diese wird auch in der Zulassung von Humanarzneimitteln Bezug genommen (EMA, 2010).

Tab. 1: Ausgewählte europäische Regelungen und PBT Bewertungsgrundlagen untergliedert nach Verwendung

| Europäischer Regelungsbereich | VO/Richtlinie | PBT Bewertungsgrundlagen |
|-------------------------------|---|---|
| Chemikalien | Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH) | REACH, Anhang XIII der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.11: PBT assessment, ECHA 2008 |
| Tierarzneimittel | Richtlinie 2004/28/EC (veterinary products) | EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 (Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products) Referenz zum EU TGD (TGD on Risk Assessment for new/ existing substances and biocides), EMA/CVMP/ERA/52740/2012 (Draft Guidance on PBT or vPvB substances in veterinary medicine) |
| Humanarzneimittel | 2004/27/EC (medicinal products for human) | EMEA/CHMP/SWP/4447 (Guideline on the Environmental risk assessment of medicinal products for human use) Referenz zum EU TGD (TGD on Risk Assessment for new/ existing substances and biocides), EMA/CHMP/SWP/44609/2010 (Question and Answer on the environmental risk assessment of medicinal products for human use) Referenz zu REACH, Annex XIII (angepasst an Arzneimittel) |
| Biozide | Richtlinie 98/8/EG | TnSG on Annex I inclusion, Referenz zum EU TGD und REACH Guidances, Annex XIII |
| Pflanzenschutzmittel | Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 | Kriterien in Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009, keine Referenz zum EU TGD und REACH PBT Guidance in Entwicklung |

Tab. 2: Kriterien im Rahmen der PBT-/vPvB-Bewertung laut Annex XIII, EU TGD, 2011

| Eigenschaft | PBT-Kriterien | vPvB-Kriterien |
|------------------------|---|---|
| Persistenz | $t_{1/2}$ (degradation) > 60 d im Meerwasser $t_{1/2}$ (degradation) > 40 d im Süß- oder Brackwasser $t_{1/2}$ (degradation) > 180 d im marinen Sediment $t_{1/2}$ (degradation) > 120 d im limnischen oder Brackwassersediment $t_{1/2}$ (degradation) > 120 d im Boden | $t_{1/2}$ (degradation) > 60 d im Meer-, Süß- oder Brackwasser $t_{1/2}$ (degradation) > 180 d im marinen, limnischen oder Brackwassersediment $t_{1/2}$ (degradation) > 180 d im Boden |
| Bioakkumulation | BCF > 2000 | BCF > 5000 |
| Toxizität | NOEC (Langzeit) < 0.01 mg/L für marine oder limnische Organismen, oder Stoff ist eingestuft als karzinogen (Kategorie 1 oder 2), mutagen (Kategorie 1 oder 2), oder reproduktionstoxisch (Kategorie 1, 2 oder 3), oder Andere Hinweise auf chronische Toxizität: Stoff erfüllt die Kriterien der spezifischen Zielorgan-Toxizität bei wiederholter Exposition. STOT RE Kategorie 1 oder 2 nach Verordnung 1272/2008 | - |

Für umweltbedenkliche Humanarzneimittel mit PBT-Eigenschaften gibt es bisher keine Möglichkeit, eine Zulassung zu verweigern. Im Gegensatz zu Tierarzneimitteln ist die PBT-Bewertung von Humanarzneimitteln derzeit kein Teil der Risiko-Nutzen Abwägung, da die menschliche Gesundheit als oberstes Schutzgut gilt. Tierarzneimitteln mit nachgewiesenen PBT-Eigenschaften können im Rahmen der Risiko-Nutzen-Analyse Zulassungsbeschränkungen auferlegt werden.

Weniger als 10% der vom Umweltbundesamt bewerteten Arzneimittelwirkstoffe wurden bisher als potentielle PBT-Kandidaten ermittelt, wobei eine endgültige Einstufung aufgrund fehlender Daten vielfach nicht möglich ist (Abb. 1; Abb. 2).

Bei den Tierarzneimitteln wurden überwiegend Antiparasitika als potentielle PBT-Substanzen identifiziert (Abb. 1). Dies erklärt sich u.a. dadurch, dass in der Tiermedizin neben den Antibiotika häufig Präparate aus der Wirkstoffgruppe der Antiparasitika beantragt werden. Es handelt sich z.T. um sogenannte Schnittstellen-Wirkstoffe, also Wirkstoffe welche auch in anderen Regelungsbereichen (Biozide, Pflanzenschutzmittel) vorkommen.

Humanarzneimittel weisen unter den PBT-Kandidaten eine große Vielfalt von Wirkstoffklassen auf (Abb. 2). Generell existieren im Vergleich zu Tierarzneimitteln sowohl deutlich mehr unterschiedliche Wirkstoffe, als auch Wirkstoffgruppen. Es ist zu beachten, dass die Identifizierung potentieller PBT-Arzneimittelwirkstoffe in dieser Auswertung auf der Grundlage von Neuanträgen, die vom Umweltbundesamt bewertet wurden und mindestens die Screening-Kriterien erfüllen, erfolgt ist.

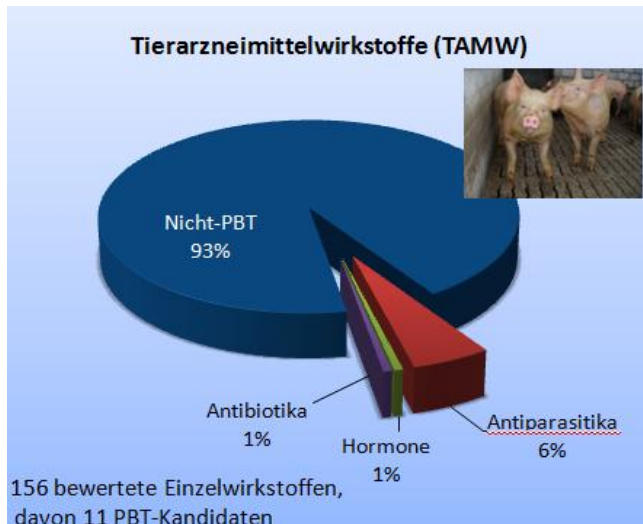


Abb. 1: Identifizierung von Tierarzneimittelwirkstoffen als potentielle PBT-Stoffe



Abb. 2: Identifizierung von Humanarzneimittelwirkstoffen als potentielle PBT-Stoffe

3. Schrittweises Vorgehen bei der PBT-Bewertung

Die Umweltbewertung von Human- und Tierarzneimitteln während der Zulassung wird in zwei Phasen durchgeführt. Bei Überschreitung eines Expositions-Schwellenwertes in Phase I wird eine vertiefte Umweltbewertung in Phase II (u.a. mit Simulationsstudien zum Verhalten in der Umwelt) erforderlich.

3.1 Humanarzneimittel

Der Leitfaden für Humanarzneimittel sieht eine PBT-Bewertung bereits in Phase I, unabhängig vom Expositions-Schwellenwert von 0,01 µg/l, vor. Dabei wird folgendermaßen vorgegangen (Abb. 3): Mit Antragstellung werden alle Screening-Kriterien überprüft. Zunächst werden die Daten zur Bioakkumulation (log K_{ow}) validiert. Bei Erfüllung des Screening-Kriteriums (log K_{ow} ≥ 4,5) oder anderen Hinweisen auf Bioakkumulation wird die PBT-Bewertung eingeleitet. Falls weiterführende Studien zu den Kriterien, die für eine vollständige PBT-Identifizierung nötig sind, nicht vorliegen, werden diese nachgefordert und bewertet. Abschließend

erfolgt die Identifizierung als PBT-Kandidat bzw. die Feststellung der Nichterfüllung der Kriterien. PBT-Kandidaten müssen in entsprechenden internationalen EU-Gremien wie der ECHA bestätigt werden, bevor sie als identifizierte PBT-Stoffe gelten.

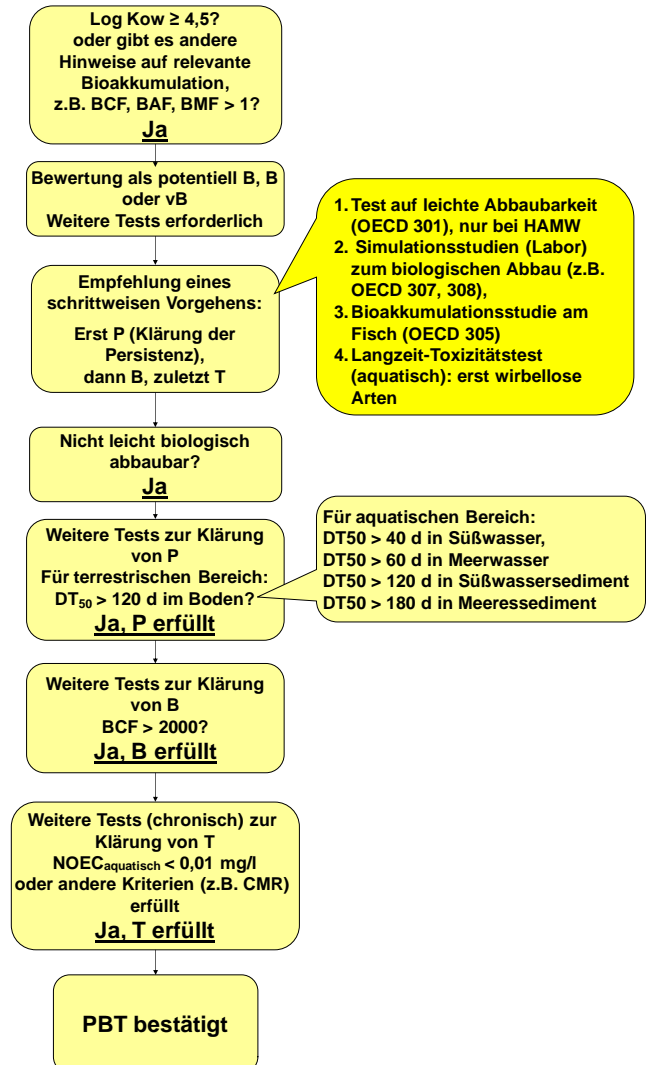


Abb. 3: Schrittweises Vorgehen bei der PBT-Bewertung von Humanarzneimitteln

3.2 Tierarzneimittel

Dem PBT-Bewertungsschema für Tierarzneimittel liegt bisher kein präzises Einstufungskonzept zu Grunde; die Aussagen zu PBT-Substanzen in den relevanten Leitfäden sind sehr allgemein formuliert. So werden entsprechend des technischen EMEA Leitfadens für Tierarzneimittel (EMA, 2005) die zur Bewertung notwendigen Studien erst mit Überschreitung des auf Exposition basierenden Phase I Schwellenwertes notwendig. Es gibt keine Möglichkeit der Nachforderung weitergehender Studien auf Grundlage bereits erfüllter Screening-Kriterien. Eine PBT-Identifizierung ist nicht notwendig, wenn sich die umfassende Metabolisierung des Wirkstoffs in der Zieltierart belegen lässt.

Es wird derzeit an der Verabschiedung eines ‚Guidance-documents‘ für Tierarzneimittel zur Identifizierung und Bewertung von PBT-Substanzen gearbeitet (Draft EMA, 2012). In diesem Dokument wird voraussichtlich die Normalisierung der Abbau-Halbwertszeiten (DT50-Werte) in Boden, Wasser und Sediment auf eine durchschnittliche EU-Außen-temperatur von 12 °C (siehe auch EU 2003, unter 2.3.6) vorgegeben. Eine weitere vorgesehene Festlegung ist die Normalisierung der experimentell ermittelten Biokonzentrationsfaktoren (BCF) auf einen Lipidgehalt im Fisch von 5 %. Diese Vorgaben sollten auch für die PBT-Bewertung bei Humanarzneimitteln angewendet werden.

4. Ausblick

Um eine einheitliche PBT-Bewertung zu gewährleisten, ist eine EU-weite Harmonisierung der Vorgehensweise über alle Vollzüge der Stoffgesetze anzustreben. Dafür wäre die Überarbeitung der Arzneimittel-Leitfäden in Hinblick auf Datenanforderungen, z.B. die Möglichkeit der Nachforderung von Studien bei PBT-Verdacht, ein erster Schritt.

Eine Einstufung als PBT-Substanz sollte Konsequenzen für die Zulassung von Arzneimitteln nach sich ziehen (z.B. Zulassungsverbot für identifizierte PBT-Stoffe). Die Einbeziehung der „Alt-Arzneimittel“ in die Umweltbewertung wäre ein wichtiger Schritt zur Identifizierung aller PBT-Kandidaten.

Vollzugsübergreifend ist bei der Bewertung der Persistenz die Frage der Ableitung einer relevanten Halbwertszeit bei Vorliegen mehrerer DT50-Werte ungeklärt. Zur Auswahl stehen ‚worstcase‘-Ansatz, Mittelwertbildung und Verwendung des 90. Perzentil-Wertes. Auch die Berücksichtigung von Freilandstudien für den Abbau im Boden oder Wasser/Sediment-System bei der Bewertung des P-Kriteriums wird derzeit kontrovers diskutiert. Im Bereich des B-Kriteriums ist die Berücksichtigung von BCF-Werten anderer Tiergruppen im aquatischen Bereich (Mollusken, Crustaceen) sowie benthischer und terrestrischer Arten zu erwägen. Für die Einbeziehung weiterer Messgrößen wie BMF, BAF, BSAF (Bioakkumulationsfaktoren) sowie von in-vitro Tests und Bioakkumulationsfeldstudien werden bereits Konzepte entwickelt. Für das T-Kriterium wäre die Einführung eines Triggerwertes für terrestrische Organismen wünschenswert.

Umweltmonitoringdaten sollten ggf. als Hinweis auf Persistenz (Funde in Boden, Wasser oder Sediment) oder ein Bioakkumulationspotential (Anreicherung in Organismen) Berücksichtigung finden.

Literatur

- ECHA, 2008.** Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.11: PBT assessment.
- EG, 2000.** Richtlinie 2000/60/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 23. Oktober 2000 zur Schaffung eines Ordnungsrahmens für Maßnahmen der Gemeinschaft im Bereich der Wasserpolitik.

EG, 2006. Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe.

EMA, 2005. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL 38. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005, available at <http://www.ema.europa.eu/ema/>

EMA, 2010. Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'. EMA/CHMP/SWP/44609/2010

EMA, 2012. Draft Guidance on the assessment of persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) or very persistent and very bioaccumulative (vPvB) substances in veterinary medicine, EMA/CVMP/ERA/52740/2012, available at <http://www.ema.europa.eu/ema/>

EMEA, 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use, EMEA/CHMP/SWP/4447/00, June 2006, available at <http://www.ema.europa.eu/ema/>

EU, 2003: European Chemicals Bureau Technical guidance document on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on risk assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market, Joint Research Centre, Ispra, Italy, 2003, Parts I, II and IV. European Communities (EUR 20418 EN/1), available at: <http://ecb.jrc.it/TGD/>

EU, 2011. Verordnung (EU) Nr. 253/2011 der Kommission vom 15. März 2011 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) hinsichtlich Anhang XIII.

TNSG on Annex I inclusion. 2002. Technical notes for guidance in support of directive 98/8/ec of the European Parliament and the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Principles and practical procedures for the inclusion of active substances in annexes I, IA and IB.

VICH, 2000. Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – Phase I. VICH Topic GL6. International cooperation on harmonisation of technical requirements for registration of veterinary medicinal products.

VICH, 2004. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products – Phase II. VICH Topic GL38. International cooperation on harmonisation of technical requirements for registration of veterinary medicinal products.

Korrespondenzadresse

Ines Prutz
Fachgebiet IV 2.2 Arzneimittel
Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
E-Mail: ines.prutz@uba.de