

Vergleich von fünf Chemikalienzulassungsverfahren

– insbesondere der Risikobewertung für den Menschen –

ein Beitrag zur Vereinheitlichung des EU-Stoffrechts

Dissertation zur Erlangung eines Doktorgrades

(Dr. rer. sec.)

in der
Fakultät 7 – Maschinenbau und Sicherheitstechnik
der
Bergischen Universität Wuppertal

Deutschland

– **Fachgebiet Sicherheitstechnik / Arbeitssicherheit** –

vorgelegt von
Monika Krause
aus Düsseldorf

Wuppertal 2018

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. Anke Kahl
Prorektorin für Planung, Finanzen und Transfer,
Bergische Universität Wuppertal,
Fakultät für Maschinenbau und Sicherheitstechnik,
Fachgebiet Sicherheitstechnik / Arbeitssicherheit,
Gaußstraße 20,
D-42119 Wuppertal

2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Gebel
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin,
Fachgruppe 4.3 Toxikologie
Friedrich-Henkel-Str.1-25
D-44149 Dortmund

3. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen König
Universität Wien,
Fakultät für Lebenswissenschaften,
Department für Ernährungswissenschaften,
Althanstraße 14 (UZA II),
A-1090 Wien

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	6
1. Einleitung	6
2. Aufgabenstellung, Abgrenzung und Ziel	8
3. Thesen	9
4. Methodik dieser Arbeit.....	10
4.1 Literaturrecherche und -verwaltung	11
4.2 Rechtsgrundlagen	13
4.2.1 Rats- und Parlamentsverordnungen und -richtlinien.....	14
4.2.2 Kommissionsverordnungen	15
4.2.3 Leitfäden	16
4.3 Aufbau dieser Arbeit.....	17
5. Grundlagen	18
5.1 Zulassungsverfahren – Definition und Abgrenzung	18
5.1.1 Melde- bzw. Registrierverfahren.....	19
5.1.2 Freier Marktzugang und kooperative Verfahren.....	21
5.1.3 Vorsorgeprinzip oder Produkthaftung	22
5.2 Risikobewertung von Chemikalien (risk assessment)	23
5.2.1 Einführung der Risikobewertung im 20. Jahrhundert	24
5.2.2 Begriffsdefinition in der Risikobewertung (nach IPCS).....	25
5.2.3 Toxikologische Untersuchung (Hazard assessment)	27
5.2.4 Expositionsabschätzung (exposure assessment).....	32
5.2.5 Kritik der Risikobewertung	34
5.3 Ziel der Zulassungsverfahren.....	35
6. Die Zulassungsverfahren – Bestandsaufnahme	36
6.1 Stofflisten – Umfang und Überschneidung	36
6.2 Arzneimittel (AM)	45
6.2.1 AM-Geschichte	45
6.2.2 Charakterisierung des aktuellen AM-Rechtsbereichs	47
6.2.3 Verfahrensablauf bei Arzneimitteln	50
6.2.4 Bedingungen für die Arzneimittelgenehmigung	53
6.3 Lebensmittelzusatzstoffe (LMZ)	58
6.3.1 LMZ-Geschichte	58

6.3.2	Charakterisierung des aktuellen LMZ-Rechtsbereichs	61
6.3.3	Verfahrensablauf bei LMZ	63
6.3.4	Bedingungen für die LMZ-Zulassung	64
6.4	Pflanzenschutzmittel (PSM).....	68
6.4.1	PSM-Geschichte.....	68
6.4.2	Charakterisierung des aktuellen PSM-Rechtsbereichs.....	71
6.4.3	Verfahrensablauf bei PSM	73
6.4.4	Bedingungen für die PSM-Genehmigung und -Zulassung.....	78
6.5	Biozidprodukte (BP)	85
6.5.1	Geschichte der Biozide	85
6.5.2	Charakterisierung des aktuellen BP-Rechtsbereichs.....	86
6.5.3	Verfahrensablauf bei Bioziden	88
6.5.4	Bedingungen für die Biozidwirkstoffgenehmigung und -produktzulassung.....	96
6.6	REACH – Zulassung besonders besorgniserregender Stoffe.....	105
6.6.1	Chemiegeschichte.....	105
6.6.2	Charakterisierung des REACH-Rechtsbereichs	110
6.6.3	Verfahrensablauf bei der REACH-Zulassung.....	111
6.6.4	Bedingungen für die REACH-Zulassung.....	113
7.	<u>Vergleich der Verfahren</u>	<u>122</u>
7.1	Grundlegende Charakteristika von Stoff / Produkt und Verwendung....	123
7.2	Formale Vorgaben (Verfahrensablauf).....	124
7.3	Inhaltliche Vergleichskriterien (Schwerpunkt Risikobewertung).....	126
7.3.1	Prüfbereiche	127
7.3.2	Ausschlusskriterien.....	128
7.3.3	Risiko.....	128
7.4	Prüfung der Thesen	131
7.4.1	These 1: Mehrfachbewertung verifiziert.....	131
7.4.2	These 2: Abgeschlossene Verfahrensentwicklung falsifiziert	132
7.4.3	These 3: Vollständige Verfahrensdefinierung in Rechtstexten falsifiziert.....	132
7.4.4	These 4: Gleiches Risikoverständnis nicht abschließend verifizierbar....	133
7.4.5	These 5: Gleiche Risikobewertung teilweise verifiziert.....	133
7.4.6	These 6: Deutliche Unterschiedlichkeit der Verfahren falsifiziert	134
8.	<u>Schlussfolgerungen</u>	<u>136</u>
9.	<u>Zusammenfassung</u>	<u>138</u>
10.	<u>Anlagen</u>	<u>140</u>

10.1	Literatur	140
10.2	Abkürzungen.....	155
10.3	Lebenslauf der Promovendin	158
10.4	Angrenzende, nicht ausgewertete europäische Richtlinien und Verordnungen	159
10.5	Ausführliche Tabelle zu Kapitel 6.1 Stoffpools.....	160
10.6	Verfahrensabläufe gemäß der Rechtsgrundlagen.....	163
10.6.1	Ablauf des AM-Verfahrens	163
10.6.2	Ablauf des LMZ-Verfahrens	164
10.6.3	Ablauf des PSM-Verfahrens.....	165
10.6.4	Ablauf des Biozidverfahrens	166
10.6.5	Ablauf des REACH-Zulassungsverfahren	166

Danksagung

Meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Anke Kahl, danke ich sehr für ihr Vertrauen und die Unterstützung und Geduld, die aufgrund der nebenberuflichen Erstellung dieser Arbeit nötig wurde. Meinem Zweitgutachter Herrn Prof. Dr. Thomas Gebel danke ich ebenfalls sehr für die Hinweise und Geduld. Meiner Arbeitgeberin, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), insbesondere Herrn Dr. Rüdiger Pipke, danke ich für die Erlaubnis, diese Dissertation nebenberuflich erstellen, während drei Monaten einen Wochentag dazu nutzen und einige Wochen unbezahlten Urlaub nehmen zu dürfen. Prof. Dr. Jürgen König (Department of Nutrition, Universität Wien) danke ich für die ausführlichen, freundlichen Auskünfte zum Lebensmittelzusatzstoffverfahren sowie für die Begutachtung dieser Dissertation.

Meinem Vorgesetzten, Dr. Urs Schlüter, danke ich für die Unterstützung und die Rückmeldungen zum REACH-Verfahren. Meinem Kollegen Dr. Elmar Böhlen danke ich für die Beantwortung spezieller Fragen sowie Dr. Ann-Carolin Dumke, Dr. Monika Krug und Dr. Michael Roitzsch für das Korrekturlesen. Auch der ehemaligen Kollegin Hielian Rietzsch danke ich für das Korrekturlesen und ihre Anregungen. Frau Jutta Wrobel-von Ohle (BAuA), Frau Irina Hochstätter (BAuA) sowie dem gesamten Bibliotheksteam der BAuA und Herrn Christian Schäffer von der Bergischen Universität Wuppertal (BUW) danke ich für die Unterstützung bei der Recherche und Beschaffung der Literatur. Ich danke Frau Dr. Sabine Martin und Dr. Christina Pieper für die Beratung im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) am 08.10.2012 und Herrn Dr. Axel Steer (BVL) für das Korrekturlesen des Pflanzenschutzmittelkapitels. Ein Kontakt zur deutschen Arzneimittelbehörde (BfArM) war leider nicht möglich. Prof. Dr. Kees van Leeuwen (Professor in Wassermanagement und Stadtentwicklung, Universiteit Utrecht, KWR Watercycle Research Institute, Niederlande), und Dr. Mary Iakovidou (Swedish Chemicals Agency (KEMI), Sundbyberg, Schweden) im Bereich Biozide danke ich für die freundliche, hilfreiche Beratung via E-Mail.

Ganz herzlich danke ich auch Frau Cornelia Konter (BAuA) und Frau Renate Rasch für ihre moralische Unterstützung.

1. Einleitung

Chemische Stoffe und Produkte sollten mit Sorgfalt in Verkehr gebracht werden, denn sie können ab einer bestimmten Dosis schädlich sein. Dies gilt besonders bei

- sensiblen Verwendungen wie oraler Aufnahme (Arzneimittel und Lebensmittelzusatzstoffe) und / oder
- bestimmungsgemäßer bzw. nachgewiesener Schädlichkeit (Pflanzenschutzmittel, Biozidprodukte, Arzneimittel, besonders besorgniserregende Stoffe gemäß der europäischen Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, RECh).

Diese Stoffe und Produkte (Gemische) wurden daher in der Europäischen Union (EU) seit 1962 sukzessive reguliert und schließlich unter Zulassungsvorbehalt gestellt (s. Abbildung 1). Der Anlass zu dieser Arbeit war die Erkenntnis, dass einige Stoffe mit mehreren Anwendungszielen verwendet und daher mehrfach zugelassen werden. Diese Stoffe fallen damit unter unterschiedliche Rechtsbereiche. Beispielsweise werden Lebensmittelfarbstoffe auch zur Färbung von Arzneimitteln verwendet, und die Pflanzenschutzmittelverordnung wies explizit auf „andere Expositionswege

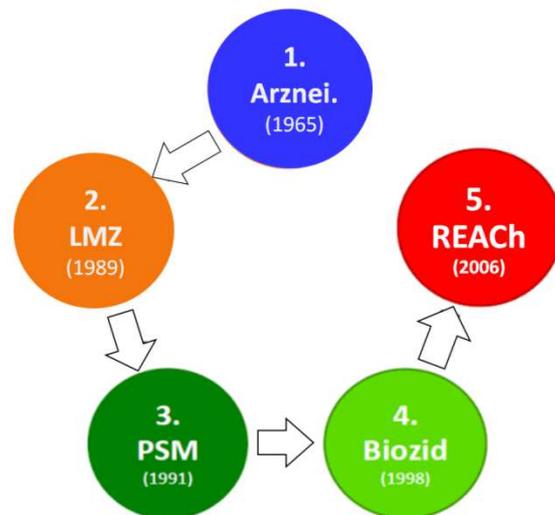


Abbildung 1: die fünf Verfahren in chronologischer Reihenfolge des Erlasses der Rechtsgrundlage des Zulassungsverfahrens¹

wie ... aus der Anwendung von Arzneimitteln“ hin [1][2]. So können die Wirkstoffe Warfarin und Cholecalciferol (Vitamin D) [3] sowohl zur Rattenbekämpfung im Pflanzenschutzmittel- und Biozidbereich als auch als Arzneimittel verwendet werden. Die Mehrfachzulassung ist aber zeit- und kostenaufwändig und kann außerdem zu unterschiedlichen Bewertungen führen: „In der EU gibt es eine große Auswahl an Komitees, die Risikobewertung durchführen. Obwohl der Prozess prinzipiell derselbe ist, gibt es in der Praxis wichtige methodische Unterschiede. Als Konsequenz kann sich das Risiko, das für einen Stoff abgeleitet wird, deutlich unterscheiden“² [4]. Der Vergleich der Verfahren soll einen Beitrag zur Vereinheitlichung der Zulassungsverfahren, und damit des europäischen Stoffrechts leisten.

Im Rahmen dieser Arbeit wird schwerpunktmäßig die Risikobewertung innerhalb der Zulassungsverfahren betrachtet. In der Praxis wird sie ergänzt durch die Identitätsfest-

¹ LMZ = Lebensmittelzusatzstoffe, PSM = Pflanzenschutzmittel, RECh = Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (Zulassungsverfahren für besonders besorgniserregende Industrie- und Alltagschemikalien)

² „Within the EU there is a wide range of committees and individuals conducting risk assessments ... Although in principle the process is the same, in practice important differences arise in the methodology ... As a consequence the risks from the same agent ... may vary substantially“.

stellung, Wirksamkeits- und gegebenenfalls Nutzenbewertung und durch die (gegebenenfalls abweichende) politische Zulassungsentscheidung, die in dieser Arbeit ergänzend untersucht werden.

2. Aufgabenstellung, Abgrenzung und Ziel

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit bestand im Vergleich von fünf Zulassungsverfahren (Lebensmittelzusatzstoffe (LMZ), Human-Arzneimittel (AM), Pflanzenschutzmittel (PSM), Biozidprodukte (BP) und ‚besonders besorgniserregende Stoffe‘ (SVHC) gemäß der europäischen REACH-Verordnung) im Hinblick auf eine mögliche sukzessive Vereinheitlichung der verschiedenen Rechtsbereiche des Stoffrechts. Der Schwerpunkt lag dabei auf chemischen (Wirk-) Stoffen und Gemischen, insbesondere der Risikobewertung für den Menschen. Dies erschien umso wichtiger und interessanter, als van Leeuwen und Vermeire [5] 2007 schrieben, dass es eine präzise Risikobewertung nicht gibt und Wissenschaftler immer zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen kommen werden³.

Weitere parallel durchzuführende Prüfungen (Stoffidentität, Wirksamkeit, Einstufung und Kennzeichnung, Notwendigkeit bzw. Nutzen) wurden zur Abgrenzung gegebenenfalls ergänzend betrachtet. Die Unterthemen Stofftoxikologie und Expositionsabschätzung, auf denen die Risikobewertung basiert, wurden aufgrund der Fokussierung der Aufgabenstellung nicht im Detail betrachtet. Erzeugnisse und mit den betrachteten Stoffen behandelte Waren, Mikroorganismen und biologisches / biotechnologisches Material sowie Herstellung und Verwendung der chemischen Stoffe oder Produkte (einschließlich der Maßnahmen, die erst nach der Zulassung umgesetzt werden, beispielsweise Pharmakovigilanz im Arzneimittelbereich) sind *nicht* Thema dieser Arbeit.

Das Ziel ist, gemeinsame Verfahrensschritte der Risikobewertung zu identifizieren, die bei zu mehreren Zwecken verwendeten und daher mehrfach zuzulassenden Stoffen doppelt oder dreifach durchgeführt werden. Als Resultat könnte bei der Beantragung eines neuen Verwendungsbereichs gegebenenfalls auf die bestehende Bewertung aufgebaut werden, so dass für verfahrensspezifische Bewertungsschritte mehr Ressourcen zur Verfügung ständen. Rechtsanwältin S. Merenyi bestätigt: *„Trotz zahlreicher Systematisierungsbemühungen stehen solche Entwicklungen im Bereich des Stoffrechts noch ganz am Anfang. Auch einschlägig spezialisierten Juristen gilt die Materie als besonders*

³ „there is no such thing as precise risk assessments and scientists will always differ in the conclusions they draw“. „Risk assessments tend to be uncertain and highly variable“ [5]

kompliziert. Ihre Rezeption durch die Adressaten wird sogar häufig von vornherein als utopisch erachtet“ [6]. Die vorliegende Arbeit könnte somit zur Vereinheitlichung des EU-Stoffrechts, insbesondere der untersuchten Zulassungsverfahren, beitragen.

3. Thesen

Im Folgenden werden die grundsätzlichen Erwartungen der Verfasserin an die zu untersuchenden Zulassungsverfahren zu Beginn der Arbeit formuliert, um diese nach der Untersuchung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen:

- These 1: Eine mindestens zweistellige Anzahl von Stoffen, deren Zulassung (beziehungsweise (bzw.) Genehmigung) für einen Bereich beantragt wurde, ist oder war auch in einem zweiten Verfahren angemeldet, so dass bei der Risikobewertung Synergiepotenzial bestehen könnte.
- These 2: Alle Zulassungsverfahren – insbesondere die älteren (AM, LMZ, PSM) – sind abschliessend entwickelt, transparent und auf ähnliche Weise beschrieben, analysiert und kommentiert.
- These 3: Alle wesentlichen Vorgaben, wie beispielsweise die vom Antragsteller vorzulegenden Untersuchungen sowie die Vorgehensweise für deren Bewertung sind in europäischen Richtlinien und Verordnungen des Rates und des Parlaments fixiert.
- These 4: Alle Verfahren verstehen den Begriff „*Risiko*“ gleich und gehen grundsätzlich gleich vor, um es zu bewerten.
- These 5: Die Risikobewertung verwendet überwiegend gleiche Methoden, die nur einmal durchgeführt werden müssten und durch nachfolgende Zulassungen nötigenfalls nur noch weiter entwickelt werden müssten. Sie verfügen daher über Synergiepotenzial.
- These 6: Die Zulassungsverfahren weisen Unterschiede auf, weil sie von unterschiedlichen Fachleuten in nur marginaler fachlicher Kenntnis der anderen Bereiche entwickelt wurden.

4. Methodik dieser Arbeit

Im Bereich des Biozidzulassungsverfahrens konnte auf persönliche Erfahrung zurückgegriffen werden, da die Verfasserin dieser Arbeit in der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Bewertungsstelle Arbeitsschutz (Fachbereich 4), an der Risikobewertung beteiligt ist und die Zulassungsstelle ebenfalls in der BAuA angesiedelt ist (Fachbereich 5). Beim REACh-Verfahren ist die nationale Zulassungsstelle ebenfalls bei der BAuA angesiedelt, so dass auch hier persönlicher Kontakt zur Bewertungsstelle Arbeitsschutz sowie zur Zulassungsstelle (Fachbereich 5) bestand. Bei den anderen drei zu untersuchenden Zulassungsverfahren war eine Hospitation bei den Schwesterbehörden aufgrund der nebenberuflichen Erstellung dieser Arbeit nicht möglich. Daher musste der ursprüngliche Anspruch, die gelebte Praxis der Verfahren zugrunde zu legen, aufgegeben werden. Für einen „Vergleich“ waren darüber hinaus nur solche Informationen nutzbar, die in mindestens der überwiegenden Zahl der fünf Verfahren zugänglich waren.

In den drei der Verfasserin dieser Arbeit persönlich nicht zugänglichen Verfahren (Lebensmittelzusatzstoffe, Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel) wurde versucht, Informationen mit Hilfe von Anfragen an die deutschen Zulassungsbehörden, die drei europäischen Agenturen für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und Arzneimittel (EMA) sowie die EU-Kommission sowie an einzelne Experten via E-Mail, Telefon oder persönlichem Besuch zu erheben. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR, Berlin) ermöglichte einen Besuch am 08.10.2012, um mit den Experten insbesondere die Expositionsabschätzung im Verbraucherbereich (Pflanzenschutzmittel, Biozide) zu diskutieren. Auch das ‚Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit‘ (BVL, Braunschweig) konnte am 10.10.2012 im Rahmen einer Veranstaltung zur Pflanzenschutzmittelzulassung besucht werden. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) wurde ebenfalls angefragt⁴. Darüber hinaus wurde mit ausgewiesenen Experten einzelner Verfahren via E-Mail korrespondiert. Sehr hilfreich war dabei die Beratung durch Prof. Dr. Jürgen König (Department of Nutrition, Universität Wien) im Bereich Lebensmittelzusatzstoffe sowie der Austausch mit Dr. Mary Iakovidou (Swedish Chemicals Agency (KEMI), Sundbyberg, Schweden) im Bereich Biozide (Antwort: 14.11.2013). Dr. Iakovidou hatte im September 2009 auf einer Biozidveranstaltung in Barcelona einen Vortrag über die Lehren, die aus der Revision der Pflanzenschutzmittelrichtlinie für das Biozidverfah-

⁴ Das BfArM teilte mit Datum vom 19.01.2012 mit, es erhalte „eine Vielzahl verschiedener Anfragen von Bürgern, pharmazeutischen Unternehmen, anderen Behörden, Krankenkassen, etc. Leider ist es uns nicht möglich, darüber hinausgehende Anfragen zu beantworten. Bitte haben Sie Verständnis, dass wir keine Hilfestellung bei der Erarbeitung von Dissertationen, ... geben können.“

ren gelernt werden können, gehalten⁵, dessen Abstract der Autorin vorliegt, aber leider nicht veröffentlicht wurde. Dr. Iakovidou schlussfolgert darin: 'Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte haben eine unterschiedliche Geschichte, unterschiedliche Einsatzgebiete, Marktprofile, Behörden, und diese Unterschiede führen zu unterschiedlichen Entscheidungen. Aber die Erfahrung aus dem Pflanzenschutzmittelverfahren zu ignorieren und das Rad neu zu erfinden, wäre eine traurige Verschwendung wertvoller Ressourcen'⁶ [7]. Aus dem Austausch mit Kees van Leeuwen, Autor des Buches ‚Risk Assessment‘ [5], ergaben sich folgende Schlussfolgerungen: 1. Konzentrierung auf die EU-Gesetzgebung, 2. Welcher Regulierungsansatz wird verwendet (ausschließliche Stoffbewertung (so genannter (sog.) Hazard) oder Mitbetrachtung der Exposition bei der Verwendung, d.h. des Risikos)? 3. Welche Unterschiede bestehen bei den Datenanforderungen? 4. Werden Rechenmodelle zur Expositionsabschätzung verwendet und wie detailliert sind sie? 5. Wer ist verantwortlich – die Nationalbehörde, EU-Behörde oder Kommission? 6. Wann wurde die Richtlinie bzw. die Verordnung des Verfahrens publiziert? 7. Wie hoch ist der Einfluss der Industrie, Mitgliedstaaten und EU-Behörden? 8. Haben die Mitgliedstaaten ein Einspruchsrecht bei der Zulassungserteilung? 9. Wurden solche Verfahrensvergleiche bereits durchgeführt, beispielsweise durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO), der Vereinten Nationen (United Nations, UN), der Welternährungsorganisation (Food and Agriculture Organization, FAO), des ‚Environment Defense Fund‘ (amerikanische nicht-staatliche Organisation mit Umweltschutzziele, edf) oder der amerikanischen Umweltbehörde (US EPA)?

Ergänzend wurden Literaturrecherchen durchgeführt.

4.1 Literaturrecherche und -verwaltung

Im Laufe der Arbeit wurde fortlaufend recherchiert, ob bereits vergleichbare Verfahrensvergleiche durchgeführt wurden. Eine Liste relevanter Zeitschriften, die sich schwerpunktmäßig mit Zulassungsverfahren und Risikobewertung befassen, wurde nicht gefunden⁷. Durchgesehen wurden beispielsweise die Ausgaben des ‚Bundesgesundheitsblatt‘ (Springer-Verlag GmbH Heidelberg) und ‚Stoffrecht‘ (Lexxion Verlag Berlin).

Auf Basis einer Fortbildung zu Literaturfachdatenbanken und Suchmaschinen mit dem Schwerpunkt ‚Chemie‘ am 16. und 17.07.2012 der Universitätsbibliothek der RWTH

⁵ Vortragstitel *“What lessons can be learnt from the revision to the PPP and Impact for the Biocides Industry?”*

⁶ *„We have different histories, use areas, market profiles, authorities and these will, in some cases, lead to different decisions from those made for PPP. However, to ignore their experiences and re-invent the wheel would be a sorry wast of precious resource.“*

⁷ Beispiele (ohne Wertung hinsichtlich der Relevanz): The European Journal of Risk Regulation (EJRR), Maastricht Journal of European and Comparative Law, Regulatory Toxicology and Pharmacology.

Aachen wurde eine umfangreiche Literaturrecherche zu den betrachteten Zulassungsverfahren durchgeführt, die nach weitgehender Einarbeitung in das Thema wiederholt wurde. Folgende Datenbanken bzw. Suchmaschinen und Portale wurden in Betracht gezogen: Chemical Regulation Reporter, Cochraine Library, DIMDI, Ebsco E-Journals, Google scholar, OSH Update, Pro Quest (insbes. Health and Safety Abstracts, Medline, Toxicological Abstracts), PubMed (insbes. Medline), SciFinder, Web of Science (WoS). Sie unterscheiden sich nicht nur durch die abgedeckten Fachgebiete, sondern auch in ihrer Zugänglichkeit und den Suchfunktionen, beispielsweise Freitextsuche oder Verschlagwortung. Folgende, teilweise kostenpflichtigen Literaturdatenbanken bzw. -suchmaschinen wurden schließlich verwendet:

1. **„OSH update“** umfasst 26 Datenbanken mit über einer Million Literaturquellen zu den Schlagwörtern ‚Arbeits- und Gesundheitsschutz‘ von behördlichen Quellen⁸.
2. **„Web of Science“** (WoS) ist eine multidisziplinäre Datenbank des Medienkonzerns Thomson Reuters mit Hauptsitz (New York City, Toronto) und wurde entwickelt, um retrospektiv die Zitierung einer Publikation zu analysieren. Aufgrund der Breite des Themas dieser Arbeit wurde sie aber als Naturwissenschaft- und Medizin-übergreifende Datenbank gewählt.
3. **„PubMed“** ist eine frei zugängliche Suchmaschine der Medizin-Nationalbibliothek (NLM) an der Behörde des Ministeriums für Gesundheitspflege (DHHS) mit Sitz in Bethesda, Maryland, USA. Sämtliche Literatur wird noch von Wissenschaftlern verschlagwortet, was eine zielgenaue Einschränkung der Suche ermöglicht, aber auch die Kenntnis der MeSH-Deskriptoren voraussetzt.
4. Aufgrund des angloamerikanischen Schwerpunkts der vorgenannten Recherchen wurde über **„Google Scholar“**, einer öffentlich zugänglichen Suchmaschine für wissenschaftliche Literatur, zusätzlich nach deutschsprachigen Fachveröffentlichungen gesucht. Zwar deckt Scholar mehr Quellen ab als WoS, jedoch sind die Treffer nicht reproduzierbar und die Rankingregeln nicht veröffentlicht.

Folgende Stichworte und Operatoren wurden für die Suche verwendet (Recherche-String): „*((regulat* OR directive OR authori*) AND (risk* OR exposur*) and (european* OR eu) NOT (environmen*)*“ sowie ihre deutschen Entsprechungen. Der Umweltbereich wurde ausgeschlossen, um das breit angelegte Thema dieser Arbeit auf die Risikobewertung für den Menschen einzuschränken (s. Kap. 2).

⁸ OSHA, Literaturdatenbank: <http://www.oshupdate.com/include.htm> und <http://www.sheilapantry.com/oshupdate.html>

Berücksichtigt wurden die Jahrgänge 2010 – 2015 sowie aufbauend die durch Zitationsverfolgung gefundenen, gegebenenfalls älteren Publikationen. Gefunden wurden einerseits übergeordnete, theoretische Abhandlungen, beispielsweise zur ‚Harmonisierung von Risikobewertungsverfahren‘ der Generaldirektion (GD) ‚Gesundheit und Verbraucherschutz‘ (früher SanCo, heute Santé) von 2000 und 2003 der EU-Kommission [8][4]. Andererseits waren die Fragestellungen der Publikationen zu spezifisch. Beispielsweise untersucht die *„Verfahrenspraxis bei der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln nach § 15 PflSchG“* von Prof. Dr. Rützig [9] die Terminierung der Verfahrensschritte unter dem Gesichtspunkt der Fristeneinhaltung, während *„The Reality of Precaution. Comparing Risk Regulation in the United States and Europe“* von O. Renn und E.D. Elliot [10] oder *„Defizite im amerikanischen und europäischen Chemikalienrecht“* von Uwe Lahl und Joel Tickner [11], die die Chemikalienpolitik verschiedener Kontinente vergleichen. Dagegen waren Broschüren für die Öffentlichkeit zu allgemein für die vorliegende Arbeit.

Die Literaturverwaltung wurde mit der Software Citavi™ begonnen, zu der die Bergische Universität Wuppertal (BUW) einen Zugang bietet. Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) verwendete zunächst den Referenzmanager®, wechselte dann aber zu Endnote®. Aufgrund der Befristung des Citavizugangs auf die Dauer der Einschreibung wurde für die private Literaturverwaltung schließlich zu dem frei verfügbaren Programm Mendeley™ gewechselt. Da die Transferierung nicht fehlerfrei erfolgte, wurde die Literaturliste zusätzlich in MS-Word erstellt, die aber Schwächen bei der Aktualisierung der Verweise zeigte.

4.2 Rechtsgrundlagen

Entsprechend dem Ergebnis der Literaturrecherche und -auswertung wurde diese Arbeit auf den aktuellen Rechtsgrundlagen aufgebaut, da diese für alle betrachteten Verfahren zugänglich sind und so eine einheitliche Informationsbasis bieten. Die Basis bildet jeweils eine (oder mehrere) Rats- und Parlamentsverordnung (oder -richtlinie). In dieser kann die EU-Kommission ermächtigt werden, bestimmte Punkte per Kommissionsverordnung zu konkretisieren. Die ausführenden, nationalen Behörden wiederum konkretisieren offene Punkte in ‚Leitfäden‘, die eine einheitliche Vorgehensweise gewährleisten sollen, aber nicht rechtsverbindlich sind.

Nach der vom deutschen Bundesverfassungsgericht formulierten *„Wesentlichkeitstheorie“* steht das Wesentliche im Gesetz. Daher wurde erwartet, dass auch auf europäischer Ebene wesentliche Entscheidungen in den Richtlinien und Verordnungen des Rates

und des Parlaments fixiert sind. „Anhaltspunkte für die Wesentlichkeit einer Entscheidung seien

1. *der zu verwirklichende Schutz der Grundrechte, in denen der Bürger unmittelbar betroffen sein könne,*
2. *die Bedeutung der Regelung für die Allgemeinheit,*
3. *das Merkmal des im grundrechtsrelevanten Bereich politisch Kontroversen und schließlich*
4. *das Maß der Intensität des staatlichen Handelns.*

Dabei müsse ... die parlamentarische Leitentscheidung umso konkreter sein, in je höherem Maße der Grundrechtsschutz des betroffenen Bürgers in Frage stehe, je größer die Bedeutung für die Allgemeinheit sei, je weitreichender der politische Konflikt erscheine und mit je stärkerer Intensität ein staatliches Handeln erfolge“ [12].

Ein Zulassungsverfahren schränkt die im deutschen Grundgesetz und in der Europäischen Grundrechtecharta geschützte unternehmerische Freiheit ein (Art.12 GG [13], Art.16 EuGRC [14]). Art und Umfang der vom Antragsteller vorzulegenden Studien sowie die Vorgehensweise bei der Bewertung sollten daher „wesentlich“ sein.

4.2.1 Rats- und Parlamentsverordnungen und -richtlinien

Die aktuellen europäischen Basisrechtsgrundlagen der Zulassungsverfahren (überwiegend Verordnungen) wurden seit 2001 sämtlich auf Basis der vorhergehenden europäischen Richtlinien erstellt. Europäische Verordnungen gelten unmittelbar und identisch in jedem EU-Mitgliedstaat und stellen die verlässlichste und umfangreichste, zugängliche Informationsquelle dar, auch wenn auch sie gelegentlich geändert wurden (beispielsweise die Arzneimittelrichtlinie zwölfmal seit 2001, 12th modification: „M12“) und bei der Auswertung darauf zu achten war, dass jeweils die aktuellste Version zitiert wurde. In Tabelle 1 sind die Basisrechtsgrundlagen der Verfahren zusammengestellt.

Thematisch angrenzende, aber im Kern hier nicht relevante europäische Rats- und Parlamentsverordnungen und -richtlinien sind im Anhang 10.1 beispielhaft zusammengestellt.

Tabelle 1: Basisrechtstexte der betrachteten Verfahren (M = Modifications, Anzahl der Überarbeitungen)

	Basis-Rechtsgrundlagen des Europäischen Parlaments und des Rates	Kürzel
LMZ	Verordnung (EG) Nr. 178/2002 ... vom 28.01.2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts,	[15]

	zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit ...; (M5), so genannter Lebensmittelkodex	
	Verordnung (EG) Nr. 1331/2008 ... vom 16.12.2008 über ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe, -enzyme und -aromen – LMZ-Verfahrensverordnung; (-)	[16]
	Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 ... vom 16.12.2008 über Lebensmittelzusatzstoffe, - LMZ-Verwendungsverordnung; (M73 – inkl. Änderung der Stoffliste)	[17]
AM	Richtlinie 2001/83/EG ... vom 06.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel; (M12)	[18]
	Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ... vom 31.03.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittelagentur; (M6)	[19]
PSM	Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 ... vom 21.10.2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln ...; (M3)	[20]
Biozide	Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten; (M3)	[21]
REACH	Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), ...; (M44 vom 13.06.2017 – inkl. Änderung der Stofflisten, Anhang XIV und XVII)	[22]

4.2.2 Kommissionsverordnungen

Auf Basis der vorgenannten Rats- und Parlamentsverordnungen und -richtlinie erließ die EU-Kommission zahlreiche Durchführungsverordnungen⁹ (beziehungsweise delegierte Verordnungen). Sie können leichter überarbeitet oder abgelöst werden als Rats- und Parlamentsverordnungen und -richtlinien. Sie sind in Tabelle 2 durch die Nummer im Literaturverzeichnis kenntlich gemacht.

Berücksichtigt wurden nur solche Kommissionsverordnungen, die besondere Relevanz für diese Arbeit besitzen (beispielsweise wenn die Vorgaben bei einem der anderen Zulassungsverfahren in den Rats- und Parlamentsverordnungen stehen).

Tabelle 2: Kommissionsverordnungen, die auf Basis der Rats- und Parlamentsverordnungen erlassen wurden, — = nicht ausgewertet, [...] ausgewertet, Bezeichnung siehe Kapitel 10.1

	Ergänzende Verordnungen der EU-Kommission	Kürzel
LMZ	Verordnung (EU) Nr. 234/2011 ... vom 10.03.11 ... über ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe, -enzyme und -aromen	[23]

⁹ Erlass von Durchführungsrechtsakten der Kommission gemäß Art. 290 und 291 des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union (AEUV), die seit 2009 das Ausschusswesen (Komitologie) ersetzen; (Die Kommission wird in allen Fällen von einem Ausschuss unterstützt).

	Verordnung (EG) Nr. 2230/2004 ... betreffend das Netz der Organisationen, die in Bereichen tätig sind, auf die sich der Auftrag der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit erstreckt	—
AM	Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ... vom 24.11.08 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln	—
PSM	Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011 ... vom 25.05.11 ... hinsichtlich der Liste zugelassener Wirkstoffe	[24]
	Verordnung (EU) Nr. 283/2013 ... vom 01.03.13 zur Festlegung der Datenanforderungen für Wirkstoffe ... von Pflanzenschutzmitteln	[25]
	Verordnung (EU) Nr. 284/2013 ... vom 01.03.13 zur Festlegung der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel ...	[26]
	Verordnung (EU) Nr. 544/2011 ... vom 10.06.11 ... hinsichtlich der Datenanforderungen für Wirkstoffe*	[27]
	Verordnung (EU) Nr. 545/2011 ... vom 10.06.11 ... hinsichtlich der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel*	[28]
	Verordnung (EU) Nr. 546/2011 ... vom 10.06.11 ... hinsichtlich einheitlicher Grundsätze für die Bewertung und Zulassung von Pflanzenschutzmitteln	[29]
	Durchführungsverordnung (EU) Nr. 844/2012 ... vom 18.09.12 zur Festlegung der ... Bestimmungen für das Erneuerungsverfahren für Wirkstoffe ...	—
Biozide	Delegierte Verordnung (EU) Nr. 1062/2014 vom 04.08.14 ... zur systematischen Prüfung aller ... alten Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EU) Nr. 528/2012	[30]
	Verordnung (EU) Nr. 492/2014 vom 07.03.14 für die Verlängerung von Zulassungen für Biozidprodukte, die Gegenstand der gegenseitigen Anerkennung waren	—
	Durchführungsverordnung (EU) Nr. 88/2014 ... vom 01.02.14 zum Verfahrensablauf für die Aufnahme eines Wirkstoffs in den Anhang I der Verordnung (EU) Nr. 528/2012	—
	Durchführungsverordnung (EU) Nr. 414/2013 ... vom 06.05.13 zur Festlegung eines Verfahrens für die Zulassung gleicher Biozidprodukte ...	—
	Durchführungsverordnung (EU) Nr. 354/2013 ... über Änderungen von zugelassenen Biozidprodukten	—
REACH	Durchführungsverordnung (EU) 2016/9 ... vom 05.01.16 über die gemeinsame Vorlage und Nutzung von Daten ...	—

* = ersetzt durch VO Nr. 283/2013 und VO Nr. 284/2013 vom 01.03.2013, in Kraft seit 01.01.2013

4.2.3 Leitfäden

Die weitere Konkretisierung der Vorgaben erfolgt in durch die nationalen und europäischen Behörden erstellten, verfahrensspezifischen Leitfäden. Sie entstehen im Allgemeinen aus Stellungnahmen zu konkreten, spezifischen Fragestellungen, sind teilweise sehr umfangreich und noch nicht abschließend strukturiert und werden im Rahmen dieser Arbeit daher nicht ausgewertet. Darüber hinaus sind sie nicht rechtsverbindlich, werden aber zur einheitlichen Bewertung sämtlicher Anträge weitgehend beachtet.

Als einheitlicher Maßstab für alle fünf Verfahren werden hier die unter weltweiter Mitarbeit (durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO), Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) und OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development)) im Rahmen des Harmonisierungsprojekts des Pro-

gramms zur Chemikaliensicherheit „IPCS“ (*International Programme on Chemical Safety*¹⁰) entwickelten Leitfäden zur Risikobewertung herangezogen, insbesondere das Dokument zur Terminologie in der Risikobewertung [31]. Die Inhalte werden in Kapitel 5.2 dargestellt.

4.3 Aufbau dieser Arbeit

Im Rahmen der Auswertung der Quellen wurden zunächst allgemein die Grundlagen von Zulassungsverfahren, insbesondere der Risikobewertung, dargestellt (Kap. 6). Danach wurde eine Bestandsaufnahme der fünf Verfahren unter Einhaltung einer möglichst einheitlichen Kapitelstruktur erstellt, um eine Vergleichsgrundlage herzustellen. Grundsätzliche Eckpunkte (beispielsweise Zulassungsgegenstand, Expositionspfad, zuständige EU-Agentur) wurden in einer jeweils identischen Tabelle erfasst. Die besondere Herausforderung bestand in der Identifizierung wesentlicher Charakteristika, Säulen oder Kernelemente der Verfahren, zu denen Informationen verfügbar waren, die verglichen werden konnten und einer Vereinheitlichung des Stoffrechts, insbes. der untersuchten Zulassungsverfahren, dienen konnten (Kap. 6). Nach der Bestandsaufnahme wurden die Verfahren verglichen und die eingangs aufgestellten Thesen überprüft (Kap. 7). Daraus wurden Schlussfolgerungen gezogen und Ideen zur Verbesserung abgeleitet (Kap. 9).

Zitate sind nachfolgend kursiv und in Anführungszeichen gesetzt, wenn sie wortwörtlich übernommen wurden (unveränderte, direkte Zitate). In nur einfache Anführungszeichen und in normaler Schrift wurden sie geschrieben, wenn sie grammatikalisch verändert werden mussten oder nur inhaltlich zitiert wurden (indirekte Zitate).

¹⁰ International Programme on Chemical Safety: <http://www.who.int/ipcs/en/>

5. Grundlagen

Im Folgenden wurden ‚Zulassung‘ und ‚Risikobewertung‘ als Voraussetzung für die Betrachtung der einzelnen Chemikalienzulassungsverfahren definiert und abgegrenzt.

5.1 Zulassungsverfahren – Definition und Abgrenzung

Listen erlaubter oder verbotener Stoffe (Positiv- / Negativlisten) können staatlicherseits erstellt und verordnet werden. Um Wirtschaft und Gesellschaft einzubeziehen, ist ‚Zulassung‘ ein verwaltungsrechtliches Verfahren zur Verteilung begrenzter Ressourcen, wobei ein Interessenausgleich zwischen gesellschaftlichen und privaten Ansprüchen erreicht werden soll. Dafür muss der Antragsteller – entgegen der unternehmerischen Freiheit (gemäß § 12 des Grundgesetzes und Artikel 16 der Europäischen Grundrechtecharta, EuGRC, auch: Gewerbefreiheit) – nachweisen, dass er sämtliche Rechtsvorgaben eingehalten hat („*Beweislastumkehr*“). Als ‚Antragsteller‘ werden im Rahmen dieser Arbeit privatwirtschaftliche Hersteller oder Importeure verstanden (nicht Behörden bzw. Mitgliedstaaten). Rechtlich wird ‚Zulassung‘ als „*präventives Verbot mit Erlaubnisvorbehalt*“ bezeichnet.

Der Zulassungsprozess ist grundsätzlich in zwei Abschnitte unterteilt:

1. die wissenschaftliche Bewertung (beispielsweise Risikobewertung) und
2. die Entscheidungsfindung (Risikomanagement), bei der auch politisch-sozioökonomische Aspekte berücksichtigt werden können.

„Ein Vater der Idee, Bewertungen im Verbraucherschutz von Managemententscheidungen abzukoppeln, ist wohl das völkerrechtliche Vertragswerk der Welthandelsorganisation (WTO), das 1995 in Kraft getreten ist. ... Als Mutter der Idee von der Zweiteilung in Risikobewertung und Risikomanagement kann der von-Wedel-Bericht genannt werden, der dem Bundeskanzler im Jahr 2001 anlässlich der BSE-Krise vorgelegt worden ist“ [32][33].

Die Bewertung erstreckt sich inhaltlich auf vier Prüfbereiche, die aber – bis auf die Klärung der Identität eines Stoffs oder Produkts - nicht obligat sein müssen:

1. Stoff- / Produktidentität (beispielsweise Zusammensetzung, Reinheit, Analysemethoden),
2. Wirksamkeit (z.B. gegen Krankheiten, Schädlinge),
3. Risikobewertung (für Arbeitnehmer, Verbraucher, Umwelt) und

4. Nutzenanalyse (Aufwand, Kosten für Inverkehrbringer inklusive Alternativenanalyse oder Vorteil für Verwender ohne bzw. mit dem Stoff / Produkt).

Auf nationaler Ebene werden die Aufgaben zwischen den Bundesoberbehörden (beispielsweise Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, BAuA) und den Ministerien (beispielsweise Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit, BMUB) aufgeteilt. Auf europäischer Ebene wurden zur wissenschaftlichen, politisch unabhängigen Bewertung folgende Agenturen geschaffen:

- Agentur für Arzneimittel (European Medical Agency, EMA) im Jahr 1995 in London (nach dem Austritt Großbritanniens aus der EU (Brexit) soll sie verlegt werden),
- Agentur für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Agency, EFSA) 2002 in Parma,
- Agentur für Chemikalien (European Chemicals Agency, ECHA) 2007 in Helsinki.

Der betrachtete Regelungsbereich im Rahmen dieser Arbeit ist das „*Inverkehrbringen*“, das heißt die Vermarktungserlaubnis. Die REACH-Verordnung macht auch die Verwendung bestimmter Stoffe zulassungspflichtig, und im Rahmen der Arzneimittel ist bereits die Herstellung erlaubnispflichtig, die hier aber beide nicht betrachtet werden. Das Ergebnis eines Zulassungsverfahrens ist eine Positivliste der zugelassenen Stoffe oder Produkte.

Heute sind Zulassungsverfahren allerdings keine starren, anonymen Regulierungsnormen mehr, sondern – zur Effektivierung und Beschleunigung – zunehmend komplexe Interaktionsformen mit in Grenzen gestaltbaren Anreizstrukturen und Handlungsmöglichkeiten. Diese Diversifizierung entspricht der Struktur eines Baumes, dessen Äste sich verzweigen. Da ein Zulassungsverfahren zeit- und kostenintensiv ist, wird es nur installiert, wenn die stichprobenartige Überwachung nicht ausreichend wirksam ist (das heißt, zum weitgehenden Ausbleiben von Rechtsverstößen führt) und / oder die Auswirkungen schwerwiegend oder irreversibel sein können, wie dies durch eine Bewertung, beispielsweise als krebserregend, festgestellt wird [34]. Zunächst werden im Folgenden grundsätzlich alternative Werkzeuge beschrieben, um einen Überblick über die regulativen Möglichkeiten zu bieten.

5.1.1 Melde- bzw. Registrierverfahren

Alternativ kann für Stoffe und Produkte (Gemische), deren Verwendung ein Zulassungsverfahren noch nicht erfordert, die „*Anmeldung*“ oder „*Registrierung*“ vorgegeben wer-

den. Dabei muss der Hersteller das erstmalige Inverkehrbringen lediglich anzeigen, wodurch eine Meldeliste entsteht. Da aber keine umfangreichen Informationen und Untersuchungen übermittelt werden müssen, findet auch keine routinemäßige behördliche Vorvermarktungskontrolle statt. Erst durch die Marktüberwachung nach erfolgtem Inverkehrbringen können Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Gesundheit und der Sicherheit oder Unfälle zu einem Verbot führen, wodurch dann eine Negativliste entsteht.

Ein Beispiel sind Kosmetika, die gemäß der europäischen Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 reguliert werden. Sie enthält Negativlisten von verbotenen (Anhang II) und eingeschränkt erlaubten (Anhang III) Stoffen sowie Positivlisten der erlaubten Farb-, Konservierungsstoffe und UV-Filter (Anhänge IV-VI) [35]. Der Hersteller muss zwar einen Sicherheitsbericht erstellen (Art.10, [35]). Aber der EU-Kommission zu übermitteln („zu notifizieren“) sind nur

- Verwaltungsangaben (beispielsweise Produktname und Ansprechpartner beim Hersteller),
- gegebenenfalls enthaltene Spuren karzinogener, mutagener oder reproduktionstoxischer Stoffe (CMR) der Kategorie 1A oder 1B sowie
- „die Rahmenrezeptur, um bei schwierigen Vorkommnissen eine rasche und geeignete medizinische Behandlung zu ermöglichen“.

Die „Angaben dürfen von den zuständigen Behörden nur für die ... Marktüberwachung, Marktanalyse, Evaluierung und Verbraucherinformation ... verwendet werden“ (Art.13, [35]). So entsteht die EU-weite Meldeliste für Kosmetika „CPNP“ (Cosmetic Products Notification Portal), ohne dass behördlich geprüft und eine Zulassung ausgesprochen wird (Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt).

Auch bei den Medizinprodukten (medizinische Geräte und gesundheitsrelevante Chemikalien, die keine Arzneimittel sind, beispielsweise Kontaktlinsenflüssigkeit, Instrumentendesinfektionsmittel) muss der Hersteller die in Artikel 11 der Medizinprodukterichtlinie Nr. 93/42/EWG (MedProdRL) [36] vorgegebenen „Konformitätsprüfungen“ in eigener Verantwortung durchführen lassen. Mit der CE-Kennzeichnung bestätigt der Hersteller selbst die Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen gemäß Artikel 3 und Anhang I (Art. 17, Abs. 1, [36]). Den zuständigen, nationalen Behörden muss der Hersteller den Firmensitz und die Beschreibung der Produkte mitteilen. Die Produkte werden in der ‚Europäischen Datenbank für Medizinprodukte‘ (Eudamed, gemäß Art. 14a, [36]) gelistet. Bei Medizinprodukten der Risikoklassen IIa, IIb und III (gemäß Anhang XI, [36]) können nationale Rechtsgrundlagen die Übermittlung aller Angaben, die eine Identifizierung des Produkts ermöglichen, der Kennzeichnung und der Ge-

brauchsanweisung verlangen (Art. 14, Abs.1, [36]), aber sie dürfen das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme von Produkten mit CE-Kennzeichnung nicht behindern (Art. 4, Abs. 1, [36]). Nur bei Hinweisen auf eine Beeinträchtigung des Gesundheitsschutzes und der Sicherheit kann ein Mitgliedstaat ein Produkt vom Markt nehmen lassen oder das Inverkehrbringen vorläufig verbieten (Art. 14b und 19, [36]), wodurch eine Negativliste entsteht [37]. – Mit Datum vom 05. April 2017 wurde die Richtlinie durch die neue Medizinprodukteverordnung (EU) 2017/745 abgelöst [38], die die bisherige „Konformitätsprüfung“ beibehält.

Des Weiteren besteht eine Anzeigepflicht für Nahrungsergänzungsmittel gemäß der deutschen Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV, [39]), die auf Basis der europäischen Richtlinie Nr. 2002/46/EG [40], eingerichtet wurde. Dazu muss der Behörde ein Muster des Etiketts übermittelt werden, um eine effiziente Überwachung zu erleichtern (Art.10, [40]).

5.1.2 Freier Marktzugang und kooperative Verfahren

Zur Regulierung muss ein Staat nicht sofort mittels eines Regulierungsverfahrens durchgreifen, sondern kann zunächst Ziele formulieren. Die chemische Industrie kann darauf mit einer „freiwilligen Selbstverpflichtung“ reagieren, um staatliche Auflagen zu vermeiden. Der Verband der Chemischen Industrie (VCI) listete 32 Selbstverpflichtungen zwischen 1984 und 2008 auf, unter anderem die Selbstverpflichtung „zur Erfassung und Bewertung von Stoffen (insbesondere Zwischenprodukte)“ von 1997 [41]. Hinsichtlich der Effektivität dieses Versprechens kommt eine „Evaluation von Selbstverpflichtungen der Verbände der chemischen Industrie“ aus dem Jahr 2001 zu folgendem Ergebnis: „Bei der Selbstverpflichtung zur Erfassung und Bewertung von Stoffen bereitet schon die Erarbeitung des Basisdatensatzes manchen Firmen Schwierigkeiten; daß das weitergehende Ziel der Aussagefähigkeit von allen betroffenen Unternehmen tatsächlich erreicht wird, muß auf Basis der Untersuchungsergebnisse als unsicher bezeichnet werden“ [42]. Dagegen kommt Prof. Dr. Fritz Söllner, Inhaber des Lehrstuhls für Finanzwissenschaft an der Technischen Universität Ilmenau, zu einer positiven Einschätzung: „Selbstverpflichtungen stellen ... ein durchaus ernstzunehmendes umweltpolitisches Instrument dar“, wobei aber „an die ... Selbstverpflichtungen gewisse Bedingungen gestellt werden“ müssen [43]: Der abgebende Verband muss den überwiegenden Teil der für das Problem verantwortlichen Unternehmen repräsentieren. Verbandsintern müssen Mechanismen die wirtschaftliche Benachteiligung der Teilnehmer verhindern (Trittbrettfahren). Das Ziel muss eindeutig und möglichst quantitativ formuliert sein. Für den Fall des Scheiterns

müssen die Konsequenzen, die alternativen regulativen Maßnahmen, klar sein. Die Zielerfüllung muss regelmäßig kontrolliert, dokumentiert und publiziert werden. Heutzutage wird eher von „*Product Stewardship*“ gesprochen, bei der sich die Industrieverbände mittels Veranstaltungen und Veröffentlichungen, aber ohne quantitative Zielvorgaben um Produktsicherheit, Gesundheits- und Umweltschutz bemühen.

Kooperativ sind auch nationale Verfahren zur Erstellung der ‚Technischen Regeln für Gefahrstoffe‘ (TRGS) im ‚Ausschuss für Gefahrstoffe‘ (AGS). Er basiert auf § 20 der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) [44] und umfasst derzeit *„je 5 Vertreter der Arbeitgeber und Arbeitnehmer, je 3 Vertreter der gesetzlichen Unfallversicherung und der Länderbehörden sowie 6 weitere Sachverständige“* [45]. Seine Aufgaben sind insbesondere zu ermitteln, wie die in der GefStoffV gestellten Anforderungen erfüllt werden können und dazu die dem jeweiligen Stand von Technik und Medizin entsprechenden Regeln und Erkenntnisse zu erarbeiten, und das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) in allen Fragen zu Gefahrstoffen zu beraten [45].

5.1.3 Vorsorgeprinzip oder Produkthaftung

Zulassungsverfahren schränken die im deutschen Grundgesetz und in der Europäischen Grundrechtecharta geschützte unternehmerische Freiheit ein (Art.12 GG [13], Art.16 EuGRC [14]). Deshalb berufen sie sich auf das Vorsorgeprinzip (beispielsweise in der Pflanzenschutzmittelverordnung (EG) Nr. 1107/2009, Art.1, Abs.4, PSM-VO [20]), wodurch der Nachweis der Unbedenklichkeit eines Produkts oder Verfahrens vom Hersteller verlangt werden kann (Beweislastumkehr).

Eingeführt wurde es 1987 im EG-Vertrag, Artikel 174, Absatz 2 für den Schutz der Umwelt (heute: Art.191, Abs.2, EU-Vertrag [46]), wird aber auch im Verbraucher- und Gesundheitsschutz angewandt (beispielsweise BSE-Krise) [47]. Im Jahr 2000 veröffentlichte die Kommission eine *„Mitteilung über die Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips“* [48], wonach es anwendbar ist, wenn für einen Stoff, ein Produkt oder Verfahren konkrete Hinweise auf mögliche Risiken bei der Verwendung vorliegen, eine Quantifizierung dieser Risiken aber nicht möglich ist. Ein Rückgriff auf das Vorsorgeprinzip kann daher Bestandteil des Risikomanagements sein, muss zumindest aber auf dem Versuch einer Risikoabschätzung und einer konkreten Begründung beruhen (eine abstrakte Besorgnis aufgrund mangelnder Informationsbasis ist nicht ausreichend). 2002 bestätigte ein Gericht seine Anwendbarkeit im Urteil Pfizer / Alparma gegen die EU-Kommission. Die getroffenen Maßnahmen müssen dabei im Verhältnis zum angestrebten Schutzniveau stehen und im Verlauf der wissenschaftlichen Entwicklung überprüft werden.

Eine Alternative zu (auf dem Vorsorgeprinzip beruhenden) Vorvermarktungskontrollen ist das Produkthaftungsrecht, das - wie der 1976 eingeführte US-amerikanische ‚Toxic Substances Control Act‘ (TSCA) - im Schadensfall hohe Strafen androht. Die USA planten 2015 mit dem ‚Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Act‘ allerdings ebenfalls die Einführung von Vorverkehrskontrollen [49], bis im Laufe des Wahlkampfes und der Präsidentschaftswahlen 2016 keine Rede mehr davon war.

5.2 Risikobewertung von Chemikalien (risk assessment)

Die Regulierung von Chemikalien könnte sich theoretisch darauf beschränken, Stoffe und Gemische hinsichtlich ihres Potenzials, akute oder chronische Gesundheitsschäden zu verursachen, einzustufen und die gefährlichsten sowie Stoffe mit unerwünschten Eigenschaften zu verbieten. Als „gefährlich“ werden Stoffeigenschaften wie beispielsweise akut toxisch, reizend, ätzend, sensibilisierend oder krebserregend, mutagen oder reproduktionstoxisch (CMR) bezeichnet [34].

Risikobewertung ist mehr als die Identifizierung und Gewichtung der gefährlichen Eigenschaften eines Stoffes. Bei der Risikobewertung wird zusätzlich die Exposition – die Dosis, mit der ein Mensch bei einer bestimmten Verwendung über einen bestimmten Zeitraum mit dem Stoff in Kontakt kommt – ermittelt. Denn auch weniger gefährliche Stoffe können (bei hoher Menge oder langfristigem Kontakt) Schäden verursachen – oder anders herum – gefährliche Stoffe, die in einem geschlossenen System verwendet werden, können ein geringes Risiko darstellen (Abbildung 2).

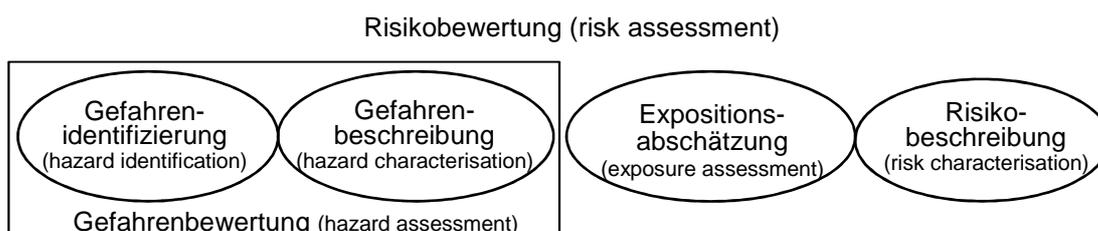


Abbildung 2: Risikobewertung als Vergleich von Stoffeigenschaften und Exposition, Anlehnung an [50]

Sie basiert auf der Charakterisierung der Gefahreigenschaften (Gefahrarten und Wirkstärke) und der Exposition (Höhe und Dauer). Die Relevanz der Exposition hatte vor 500 Jahren schon Paracelsus mit dem Ausspruch ‚alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift sei‘ ausgedrückt.

5.2.1 Einführung der Risikobewertung im 20. Jahrhundert

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) widmete den Gesundheitsgefahren durch chemische Stoffe in den 1950er und 1960er Jahren zunehmende Aufmerksamkeit, insbesondere in den Bereichen

- Trinkwasserqualität,
- Lebensmittelzusatzstoffe (LMZ),
- Pflanzenschutzmittelrückstände,
- berufliche Exposition,
- städtische Luftqualität und
- krebserregende Chemikalien.

Der Fokus lag dabei auf der Exposition beispielsweise durch Blei und Cadmium sowie bestimmten persistenten organischen Stoffen aus verschiedenen Quellen (städtische Luft, Trinkwasser, Lebensmittel, Arbeitsumfeld, Wohnung).

Die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) einigte sich 1967 zuerst auf ein System zur Einstufung der gefährlichen Eigenschaften von chemischen Stoffen und deren Kennzeichnung, die sog. Stoffrichtlinie 67/548/EWG [51]. Diese ging zurück auf die ab 1962 veröffentlichten „*Yellow Books*“ des Europarats, deren erste Ausgabe eine Liste von 500 Gefahrstoffen und Empfehlungen zu ihrer Kennzeichnung, einschließlich Risiko- und Sicherheitssätzen, enthielt. Sie baute ihrerseits auf Arbeiten der Internationalen Arbeitsorganisation (International Labour Organisation, ILO) von 1948 bis 1955 auf [52]¹¹[53]. Die Stoffrichtlinie wurde 2008 durch die europäische Verordnung Nr. 1272/2008 [34] abgelöst.

1972 fand in Stockholm die erste Weltumweltkonferenz (Conference on the Human Environment) der Vereinten Nationen (UN) statt [30]. 1973 startete deshalb das „*WHO Environmental Health Criteria Programme*“, unter anderem um Informationen zur Schadstoffexposition und der menschlichen Gesundheit zu bewerten, beispielsweise die „*Environmental Health Criteria Documents*“ (EHC) [30]. Zunächst wurden Monographien zu einzelnen Stoffen bzw. Stoffgruppen erstellt (beispielsweise Quecksilber, PCB, Blei, Stickoxide, Nitrit / Nitrat / Nitrosoverbindungen), aber 1978 auch eine erste umfangreiche Abhandlung der ‚Prinzipien und Methoden zur Bewertung der Toxizität von Chemi-

¹¹ „in 1962 the C of E (Council of Europe, die Verf.) published the first edition of a list of 500 dangerous chemicals and recommendations for their labelling, including Risk and Safety phrases, widely known as ‘the Yellow Book’. The 4th edition, published in 1978, covered over 900 substances, the majority of them pesticides. Class 4 in the Yellow Book dealt with health hazards and divided dangerous chemical substances into two classes, ‘toxic’ and ‘harmful’, using acute oral toxicity criteria”

kalien' (EHC 6, [54]), die auch die Begriffe „*Risiko*“ und „*Exposition*“ verknüpfte („*The absolute risk is the excess risk due to exposure.*“) und ein Kapitel über die inhalative Exposition enthielt. 1980 wurde das Internationale Programm zur Chemikaliensicherheit (International Programme on Chemical Safety, IPCS) in Zusammenarbeit von drei Organisationen der Vereinten Nationen (UN), der Weltgesundheitsorganisation (WHO), dem Umweltprogramm der UN (UNEP) und der internationalen Arbeitsorganisation (ILO) gegründet, um die wissenschaftliche Basis des Chemikalienmanagements aufzubauen. 1998 schloss das IPCS in Zusammenarbeit mit der ‚Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung‘ (OECD) das Projekt zur ‚Terminologie der Gefahren- und Risikobewertung‘ ab [30]. 1999 veröffentlichte das IPCS die Monographie über die ‚Prinzipien der Bewertung von Gesundheitsrisiken durch Chemikalienexposition‘ (EHC 210, [55]), wobei es sich auf das 1983 von den USA in ihrem ‚Red Book‘ [56] publizierte ‚Risiko-Paradigma‘ bezog: „*the National Academy of Sciences risk assessment paradigm has proven to be a useful tool (US NAS, 1983).*“

In Europa wurden überwiegend erst Verbotslisten von Stoffen erlassen. Dann wurden Positivlisten erstellt, für die Studien zu den Stoffeigenschaften vorgelegt werden mussten. Erst ab 1992 wurde für Industriechemikalien gefordert, dass „*jeder angemeldete neue Stoff einer Risikobewertung unterzogen werden*“ sollte [57]¹², zu deren Durchführung auf die „*Richtlinie 93/67/EWG der Kommission zur Festlegung von Grundsätzen für die Bewertung der Risiken für Mensch und Umwelt*“ [58] verwiesen wurde. Die übrigen vier Zulassungsverfahren forderten erst im Anschluss ebenfalls eine Bewertung des Risikos (s. Kap. 7.2.4.2 für Arzneimittel, Kap. 7.3.4.2 für Lebensmittelzusatzstoffe usw.).

5.2.2 Begriffsdefinition in der Risikobewertung (nach IPCS)

Auf der europäischen Ebene gibt es im Stoffrecht keine einheitliche Definition von ‚Risiko‘ oder ‚Risikobewertung‘. Die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA), die für die Bewertung von Lebensmittelzusatzstoffen und Pflanzenschutzmitteln zuständig ist, erstellte 2012 eine Bestandsaufnahme der Definition von „*Risiko*“ und verwandter Begriffe [59]. Da diese Definitionen aber nicht für die anderen, in dieser Arbeit betrachteten Rechtsbereiche (Arzneimittel, Biozide, REACH) gelten, werden die im Rahmen des IPCS entwickelten Definitionen zugrunde gelegt [31]:

- „*Risiko*“ ist die Wahrscheinlichkeit eines schädlichen Effekts bei einem Organismus, System oder einer (Teil-)Population, die unter definierten Umständen

¹² Richtlinie 92/32/EWG, Erwägungsgründe i.V.m. Art. 2, Abs. 2 [57]

durch Exposition gegenüber einem Stoff verursacht wird (*“The probability of an adverse effect in an organism, system or (sub) population caused under specified circumstances by exposure to an agent.”*).

- „*Risikobewertung*“ ist die Berechnung oder Abschätzung des Risikos eines Zielorganismus, Systems oder einer (Teil-)Population, einschließlich (inkl.) der Unsicherheiten (*“A process intended to calculate or estimate the risk to a given target organism, system or (sub)population, including the identification of attendant uncertainties”*) und besteht aus den folgenden vier Teilschritten:
- Identifikation der gefährlichen Eigenschaften eines Stoffs (*“identification of the type and nature of adverse effects that an agent has as inherent capacity”*),
- Charakterisierung der gefährlichen Eigenschaften, möglichst quantitativ und in Form einer Dosis-Effekt-Beziehung inkl. ihrer Unsicherheit (*“The qualitative and, wherever possible, quantitative description of the inherent properties ... This should, where possible, include a dose-response assessment and its attendant uncertainties.”*),
- Expositionsabschätzung: Ermittlung der Konzentration oder Menge eines Stoffes, mit dem das betrachtete Subjekt / Objekt in Berührung kommt (*“Evaluation of the concentration or amount of a particular agent that reaches a target ... in a specific frequency for a defined duration (and its derivatives)”*),
- Risiko-Charakterisierung: Die möglichst quantitative Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Eintretens bekannter und potenziell adverser Effekte durch einen Stoff in einem Organismus, System oder einer (Teil-) Population, unter definierten Expositionsbedingungen, inkl. zugehöriger Unsicherheiten (*“The qualitative and, wherever possible, quantitative determination, including attendant uncertainties, of the probability of occurrence of known and potential adverse effects of an agent in a given organism, system or (sub)population, under defined exposure conditions.”*) [31].

Die in den Definitionen erwähnte Unsicherheit der Ergebnisse resultiert aus zufälligen oder systematischen Fehlern sowie Annahmen, die getroffen werden müssen, wenn exakte Daten fehlen, sowie der möglichen Unkenntnis von Faktoren, die toxikologische Effekte oder die Exposition beeinflussen [60][61]. Hinzu kommt die natürliche „*Variabilität*“, das heißt die genetisch bedingt unterschiedliche Empfindlichkeit (z. B. Polymorphismus) oder das unterschiedliche Verhalten von Individuen, die in den Leitfäden zur Unsicherheitsanalyse ebenfalls thematisiert wird, aber gesondert zu bestimmen ist.

In Deutschland hat sich zwischen dem Jahr 2000 und 2003 eine Ad-hoc-Kommission mit der „*Neuordnung der Verfahren und Strukturen der Risikobewertung*“ befasst. Der „*Prozess von der Identifizierung des Gefährdungspotenzials bis zur quantitativen Charakterisierung von Risiken*“ wird als „*Risikoabschätzung*“ (risk assessment) bezeichnet und grundsätzlich in die gleichen Arbeitsschritte unterteilt (Kap. 4.1.2, Nr.2 und Kap. 4.3).

Nachfolgend werden die beiden grundlegenden Säulen der Risikobewertung (die toxikologische Untersuchung und die Expositionsabschätzung) hinsichtlich ihrer Arbeitsschritte beschrieben.

5.2.3 Toxikologische Untersuchung (Hazard assessment)

Die erste Säule der Risikobewertung besteht aus der toxikologischen Untersuchung auf gefährliche Stoffeigenschaften (hazard identification) und der Beschreibung von Dosis-Wirkungsbeziehungen, die zur Ableitung von Stoffbelastungen, die ohne oder nur mit sehr geringen Gesundheitsrisiken verbunden sind, genutzt werden kann (hazard characterisation).

Schädliche Effekte von Chemikalien auf die menschliche Gesundheit werden in der Regel durch tierexperimentelle Untersuchungen und teilweise durch Untersuchungen an Mikroorganismen, Zellverbänden (beispielsweise künstlicher Haut) sowie über die Molekülstruktur (Struktur-Wirkungsanalyse, SAR) ermittelt. Untersuchungen am Menschen sind heute nur im Rahmen des Arzneimittelverfahrens, im Anschluss an pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen, vorgesehen (so genannte (sog.) klinische Phase). Im Bereich der Pflanzenschutzmittel sind sie sogar ausdrücklich verboten¹³.

Welche Untersuchungen durchzuführen sind, wird in den Rechtsgrundlagen generell – sowie zusätzlich im Rahmen jedes Antrags von den Zulassungsbehörden – festgelegt. Die Untersuchungsmethoden wurden ab 1982 von der ‚Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung‘ (OECD), in der ‚Working Group for the National Coordinators of the Test Guideline Programme (WNT)‘ für Stoffbewertung weltweit vereinheitlicht [63][64] und in Europa in die Verordnung Nr. 440/2008 überführt [65] (Ausnahme: Arzneimittel, für die seit 1990 eigene Vorschriften von der ‚International Conference on Harmonisation‘ (ICH) erlassen wurden [66], s.u.). Um weltweit anerkannt zu sein, müssen die Testverfahren nach wissenschaftlichen Regeln – wie sie beispielsweise im OECD-Leitfaden Nr. 34 [67] niedergelegt sind – validiert sein. Die Übertragbarkeit von Reagenzglas tests an Mikroorganismen oder Zellen auf den Menschen muss sichergestellt sein.

¹³ „In Bezug auf die menschliche Gesundheit dürfen keine bei Menschen erhobenen Daten dazu genutzt werden, die Sicherheits-schwellen zu senken, die sich aus Versuchen oder Studien an Tieren ergeben.“ – „Das vollständige Dossier enthält ... keine Berichte über Versuche oder Studien, in deren Rahmen der Wirkstoff oder das Pflanzenschutzmittel gezielt an Menschen verabreicht wird“, Art.4, Abs.6, und Art.8, Abs.2 [20]

Die speziellen Prüfmethode zielen auf die Erfassung bestimmter toxikologischer Gefahreneigenschaften (beispielsweise Krebs, Mutagenität, Fortpflanzungs- und Entwicklungsschäden, Nerven- oder Immunsystemschiäden) sowie auf lokale Effekte an Haut und Schleimhäuten ab. Bei tierexperimentellen Studien ist die Tierart, Dosis, Dauer und Häufigkeit sowie die Aufnahmeroute (oral, dermal oder inhalativ) festzulegen. Diese sollen der späteren Verwendung möglichst ähnlich sein.

Abbildung 3 zeigt Standard-Versuchsstrukturen gemäß OECD [63] und EU-Verordnung [65], in der drei Dosisgruppen mit einer möglichst geringen Anzahl von Tieren untersucht werden. Eine vierte Gruppe wird ohne Exposition gegenüber dem Stoff mitgeführt, um gesundheitliche Effekte, die nicht auf den untersuchten Stoff zurückzuführen sind, auszuschließen. Um das empfindlichste Organ des Körpers bei unterschiedlicher Exposition zu bestimmen und weil Schäden im Körper nach einmaliger Exposition (akut), aber auch erst nach wiederholter oder chronischer Exposition auftreten können, wurden vier Untersuchungsmethoden mit unterschiedlicher Dauer (akut, subakut, subchronisch, chronisch) Expositionshäufigkeit festgelegt.

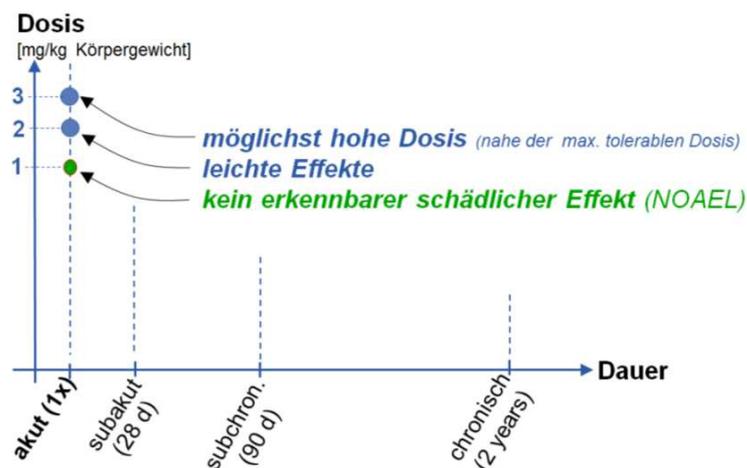


Abbildung 3: Standardprüfstruktur zeit- und dosisabhängiger Untersuchungsszenarien gemäß OECD [63] und Verordnung (EU) Nr. 440/2008 [65]

Teil zwei der ersten Säule der Risikobewertung ist die Beschreibung von Dosis-Wirkungsbeziehungen, die zur Ableitung von Stoffbelastungen, die ohne oder nur mit sehr geringen Gesundheitsrisiken verbunden sind, genutzt werden kann (hazard characterisation).

Für solche Werte wird in dieser Arbeit der Begriff „Beurteilungsmaßstab“ (BMS) als allgemeiner Oberbegriff für derart abgeleitete Grenz-, Richt-, Referenz- oder Schwellenwerte benutzt.

Der Ausgangspunkt der Ableitung eines BMS ist in der Regel der „*No-observed-adverse-effect-level*“ (NOAEL) – die niedrigste Dosis (in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht), bei der noch keine schädliche Veränderung in den Versuchstieren auftraten. Generell werden BMS auf der Basis von mindestens subakuten tierexperimentellen Studien abgeleitet. Bevorzugt werden allerdings Daten aus Studien mit möglichst langer Untersuchungszeit verwendet. Das Ziel der Ableitung von BMS ist generell, dass auch bei bis zu chronischer Exposition belasteten Individuen keine stoffbedingten Schädigungen auftreten sollen. In Einzelfällen (z.B. für Biozide oder Pflanzenschutzmittel) werden auch BMS aus Studien mit nur akuter Exposition abgeleitet, die sicheren Umgang bei akuter Exposition gewährleisten sollen. Falls belastbare Erfahrungen vom Menschen vorliegen, können BMS generell auch aus diesen Daten abgeleitet werden.

Klassischerweise wurden BMS ausgehend vom NOAEL durch einen Sicherheitsfaktor dividiert. Ursprünglich war dieser Sicherheitsfaktor standardmäßig generell 100. Dieser Faktor basierte nicht auf einer wissenschaftlichen Ableitung, sondern wurde als plausibler Abstand erachtet, um adverse Wirkungen beim Menschen zu vermeiden. In bestimmten gesetzlichen Bereichen (z.B. Pflanzenschutzmittel- oder Biozidproduktegesetzgebung) wird dieser Sicherheitsfaktor von 100 immer noch verwendet. In anderen Regelungsbereichen (z.B. Chemikaliengesetzgebung gemäß sog. REACH-Verordnung) wurde die Methodik zur Festlegung von Beurteilungsmaßstäben stärker differenziert und auf die vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse abgestellt. Derart festgelegte Faktoren werden dann Extrapolationsfaktoren genannt. So kann man zum Beispiel mittels eines Extrapolationsfaktors von 6 von einer subakuten Studie auf eine chronische Studie extrapolieren. Der um den vorgenannten Faktor verminderte NOAEL wird als Beurteilungsmaßstab für den Menschen festgelegt, den die Exposition nicht überschreiten darf (s. Abbildung 4).

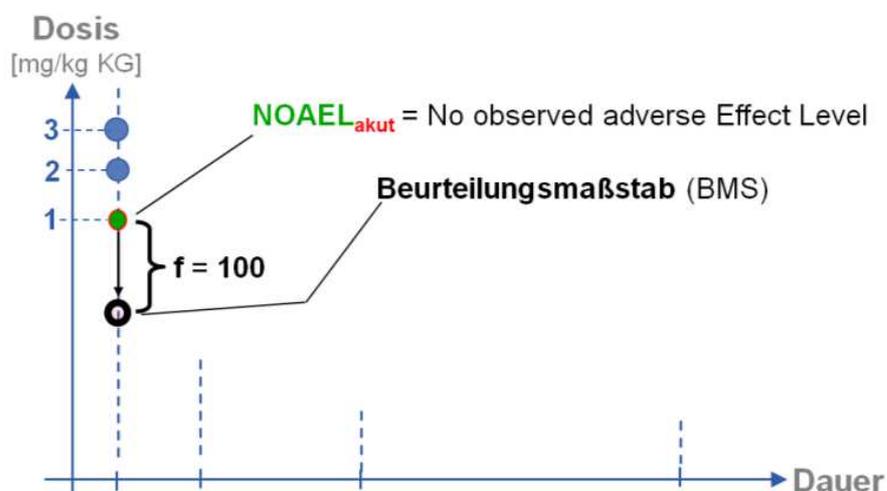


Abbildung 4: Ableitung des Beurteilungsmaßstabs aus dem No-adverse-effects-Levels (NoAEL) mit Hilfe eines Faktors von 100 (am Beispiel des BMS_{akut})

5.2.3.1 Alternativen zu Tierversuchen

Der Ersatz oder Verzicht auf Tierversuche ist nur beschränkt möglich. Heute herrscht Einigkeit über das Ziel, auf Tierversuche möglichst weitgehend zu verzichten bzw. sie zu ersetzen. Bereits 1959 wurde mit dem „3R-Prinzip“ der britischen Wissenschaftlern William Russel und Rex Burch formuliert [68], dass Versuche an Wirbeltieren möglichst vermieden werden (Replacement) sowie die Zahl der Tiere (Reduction) und ihr Leiden (Refinement) auf das geringst mögliche Maß beschränkt werden soll. 1986 wurde eine Europäische Richtlinie „zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere“ erlassen [69], die 2010 neu gefasst wurde [70]. Zusätzlich wurde das „European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing“ (EURL-ECVAM) in Ispra, Italien, gegründet.

Im Kosmetikbereich dürfen seit dem 11.03.2013 keine Tierversuche mehr durchgeführt werden¹⁴. Anhang VIII der Kosmetikverordnung soll künftig „validierte Alternativmethoden“ enthalten¹⁵. Folglich mussten tierversuchsfreie Methoden entwickelt werden, um Chemikalien, die Menschen schädigen können, zu erfassen. Beispiele sind Zellen im Reagenzglas bzw. in der Petrischale zum Test auf Ätz-/ Reizwirkung an Haut und Auge oder auf Mutagenität. Die Validierung einer Untersuchungsmethode dauert aber etwa 10 bis über 20 Jahre. Andere tierschutzgerechte Ansätze sind

- die Identifizierung so genannter „Alertstrukturen“ im Molekülaufbau wie beispielsweise die „Bay-Region“ (einer leicht zugänglichen, konjugierten Doppelbindung, wie beispielsweise bei dem Stoff Benzo(a)pyren) oder
- die Reihung von Stoffen anhand ihrer Eigenschaften, so dass die noch nicht untersuchten Eigenschaften von benachbarten Stoffen in der Reihe inter- oder extrapoliert werden können (sog. (Q)SAR: (Quantitative) Structure-Activity Relationship), wie das bereits von physikalisch-chemischen Eigenschaften wie beispielsweise dem Schmelzpunkt bekannt war, der mit zunehmender Länge der Kohlenwasserstoffkette (bei Alkanen) steigt.

Die OECD hat mit finanzieller Unterstützung der EU ein Projekt zur Weiterentwicklung von (Q)SAR gestartet (beispielsweise Leitfäden, Prinzipien zur Validierung) [71]. Die „QSAR-Toolbox“ wurde von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) übernommen [72].

¹⁴ Art.18, Abs.2, [35]

¹⁵ Art.18, Abs.1, Lit.d, [35]

Die Wortendung ‚omics‘ bezeichnet molekulare Methoden zur Analyse des gesamten Genoms (Genomics) einschließlich des transkribierten Materials (RNA, Transkriptomics), Proteinen (Proteomics) und Metaboliten (Metabolomics). In der Toxikologie werden sie seit über zehn Jahren zur mechanistischen Aufklärung toxischer Effekte, zum Interspeziesvergleich und der Identifizierung von Biomarkern verwendet. Auch zur Gruppierung toxischer Substanzen, der Identifizierung empfindlicher Bevölkerungsgruppen und zur Priorisierung von Stoffen könnten omics-Methoden zukünftig beitragen [73].

Des Weiteren bemühen sich Forscher weltweit, Mini-Organe aus einzelnen menschlichen Zellen auf einem Computerchip zu verbinden, um auch die Auswirkung von Umwandlungs- und Abbauprodukten eines Stoffs zu erfassen. In Deutschland arbeiten seit 2010 *„Biotechnologen ... der TU Berlin in Kooperation mit dem Fraunhofer IWS ... (an) einem Multiorganchip ... Auf dem Chip sind in Bioreaktoren winzige lebende Organe untergebracht ... Ein künstlicher Kreislauf verbindet diese Organe miteinander: Durch winzige Kanäle fließt Blut, eine auf dem Chip integrierte Pumpe ersetzt den menschlichen Herzschlag. Dabei herrscht dasselbe Verhältnis von Flüssigkeit und Gewebe wie auch im menschlichen Körper ... Nicht nur die Pharma-, sondern auch die Kosmetikindustrie kooperiert mittlerweile mit dem Unternehmen ... Bisher lassen sich auf dem Chip bis zu vier verschiedene Organe kombinieren ... Bis Mitte 2018 wollen sie einen Chip entwickeln, der zehn oder mehr Organe beinhaltet“* [74]. Damit könnten nicht nur Tierversuche, sondern auch die Unsicherheit durch Interspeziesvarianz (zumindest in Studien zu akuten und subakuten Effekten) vermieden werden. Obwohl ein *„Human on a Chip“* ethisch nicht unproblematisch ist, wird weltweit daran geforscht [74], da Medikamententests an Menschen (klinische Phase) und damit Unfälle wie z. B. 2006 in England [75] und 2015 in Frankreich so verhindert werden könnten [76].

5.2.3.2 Biomonitoring und Epidemiologie

Mittels Biomonitoring können Daten zur körperinternen Belastung mit bestimmten Stoffen erhoben werden (beispielsweise Weichmacher von Plastik (Phthalate), Schwermetallen oder Dioxin), indem meist Blut, Urin, Kot oder Haare untersucht werden. Wenn dies bei einer großen Probenzahl geschieht, können die Daten statistisch ausgewertet werden, so dass Ausreißer und Fehler eliminiert werden. Allerdings ist die Belastung meist nicht eindeutig auf eine Quelle zurückzuführen. Dies gelingt nur bei offensichtlichen Ereignissen wie Unfällen und Umweltkatastrophen, die eine große Anzahl von Menschen betreffen (beispielsweise Seveso 1976 [77], Bhopal 1984 [78]). Dank jahrzehntelanger Bemühungen im Arbeits- und Umweltschutz sind die chemischen Belastungen in Europa

heute aber meist sehr niedrig und liegen weit unter Belastungen, bei denen Wirkungen auftreten können.

5.2.4 Expositionsabschätzung (exposure assessment)

Die zweite Säule der Risikobewertung ist die Expositionsabschätzung, d. h. die Betrachtung der Stoffkonzentration. Sie kann qualitativ, semiquantitativ oder quantitativ erfolgen. Wird sie in der Luft, auf der Haut oder in der Nahrung bestimmt, handelt es sich um die ‚äußere Exposition‘.

Eine Exposition kann gegenüber einem Gas, einer Flüssigkeit oder einem Feststoff bestehen. Flüssigkeiten können leicht oder fast gar nicht verdampfen (Leicht- / Schwerflüchter) oder als Aerosol in Nebel- oder Tropfenform vorliegen. Feststoffe können als Block, Pellets, Granulat, Pulver, Staub oder Rauch (Aerosol) vorkommen. Je nach Aggregatzustand, Stoffeigenschaften und Form ist entweder der Atemtrakt oder die Haut hauptsächlich exponiert. Darüber hinaus kann unbeabsichtigt eine Exposition über den Magen-Darmtrakt insbesondere bei Kleinkindern vorliegen.

Tabelle 3 ordnet die physikalisch-chemischen Stoffeigenschaften und -formen den Expositionspfaden zu. Zur Quantifizierung der Exposition sind grundsätzlich folgende Parameter zu bestimmen:

- die Expositionshöhe (Stoffmenge pro Volumen oder Hautfläche) und
- die Dauer der Verwendung (pro Arbeitsschritt, Schicht, Tag oder Jahr).

Tabelle 3: Stoffeigenschaften und -form und relevanter Expositionspfad (oder -weg)

Stoffeigenschaften		Expositionspfad			
		Luft [mg/m ³]	Haut [mg/cm ²]	oral [mg/kg]	
1. Gase		++	(-)	-	
Flüssigkeit	2. Leichtflüchter	++	+	-	
	3. Schwerflüchter	-	++	(+)	
	Aerosol	4. Nebel	++	++	(+)
		5. Tropfen	+	++	(+)
Feststoff	6. Staub / Rauch	++	++	+	
	7. Pulver / Granulat / Pellets	(+)	+	+	
	8. Block	-	+	(+)	

++ = bedeutender Expositionspfad, - = vernachlässigbare Exposition, + = mittlere Exposition, (+) = geringe Exposition, (-) = bei den meisten Stoffen vernachlässigbar

Die Expositionshöhe wird durch viele Faktoren beeinflusst, die sich vier Obergruppen zuordnen lassen (Abbildung 5).

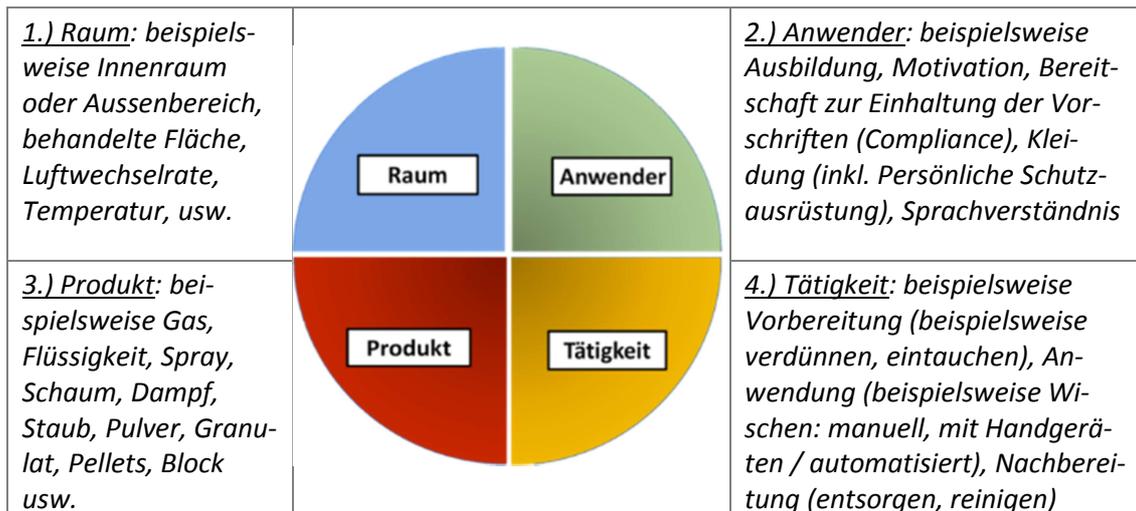


Abbildung 5: Vier Obergruppen der expositionsbeeinflussenden Parameter einschließlich Beispiele aus der beruflichen Verwendung

Als Randparameter werden häufig werden Standardwerte festgelegt (Expositions-faktoren, engl. defaults), beispielsweise die Atemrate mit 1,25 m³/Stunde und die Größe einer Handfläche mit 205 cm² im Biozidverfahren. Die Expositionshöhe kann durch Probenahme und chemische Analytik gemessen oder rechnerisch abgeschätzt („modelliert“) werden. Bei der Modellierung werden zwei Verfahren unterschieden:

- empirisch-statistische Verfahren, die auf möglichst umfangreichen Messwertdatenbanken beruhen, und
- mechanistische Verfahren, die die Stoffausbreitung mathematisch simulieren und das Ergebnis anhand der vorgenannten Messwerte evaluieren [79][80].

Im Ergebnis können die Verfahren zu semiquantitativen Konzentrationsbereiche (innerhalb derer die Exposition variiert und zu erwarten ist), quantitativen Werten (Punktwert) oder zu einer Wahrscheinlichkeitsverteilung (probabilistische Verfahren) führen. Die Plausibilität der Ergebnisse solcher Modelle sollte aber mindestens mittels einfacher Überschlagsrechnung (beispielsweise die Sättigungskonzentration in Luft) auf ihre Plausibilität für den konkreten Fall geprüft werden [81].

Für die inhalative und orale Exposition gibt es in verschiedenen Rechtsbereichen unterschiedliche Beurteilungsmaßstäbe (beispielsweise Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) und Akzeptable Tägliche Aufnahmemenge (ADI)). Für die Hautexposition fehlt bisher ein Maßstab. Einige Zulassungsverfahren berechnen die Gesamtexposition über alle drei Aufnahmepfade im Körper (interne Exposition) [30]. Diese hängt ab

- von der Menge der aufgenommenen Luft und Nahrung bzw. der Größe des exponierten Hautareals und

- vom daraus absorbierten Anteil (Absorptionsrate).

Die Absorptionsrate kann experimentell bestimmt werden, ist aber kein konstanter Wert, sondern abhängig von der Matrix, in der ein Stoff enthalten ist (beispielsweise wasser- oder fettlösliche Gemische / Produkte oder Lebensmittel), und seiner Konzentration sowie beschleunigenden Beistoffen (Carriern). Um die interne Gesamtexposition zu beurteilen, muss allerdings auch ein entsprechender Beurteilungsmaßstab bestehen.

5.2.4.1 Mehrfachexposition (aggregiert, kumuliert, kombiniert)

Gemäß These 1, dass eine mindestens zweistellige Anzahl von Stoffen zu mehreren Zwecken verwendet werden kann oder wird (s. Kap. 3), wäre im Rahmen der Zulassung die Erfassung des aggregierten und kumulierten Risikos von Bedeutung. Diese Begriffe sind folgendermaßen definiert:

- Aggregierte Exposition (engl. aggregate exposure) bezeichnet die Exposition gegenüber einem einzigen Stoff, der aber – über verschiedene Aufnahmepfade (oral, dermal, inhalativ) – unterschiedliche Organe schädigt.
- Kumulierte Exposition (engl. cumulative exposure) bezeichnet die Exposition gegenüber verschiedenen Stoffen, die dasselbe Organ schädigen.
- Kombinierte Exposition (engl. combined exposure) bezeichnet zusammen die Exposition gegenüber mehr als einem Stoff und Aufnahmepfad [82]-[85].

Eine Mehrfachexposition wird aber übergreifend bei den Zulassungsverfahren nicht berücksichtigt.

5.2.5 Kritik der Risikobewertung

Verbraucher- und Umweltorganisationen bevorzugen in der Regel Regulierungsverfahren, die die Zulassung ausschließlich von den Eigenschaften eines Stoffs oder Gemischs (Einstufung, hazard) abhängig machen: *„Viele Umweltpolitiker ... sehen die Risikobewertung als inhärent komplex und teuer und kämpfen für eine auf der Stoffeinstufung basierenden Regulierung“*¹⁶, das heißt möglichst ein Verbot von *„anthropogen verursachten Gefahrstoffen ... gegebenenfalls auf Basis des Vorsorgeprinzips“*¹⁷ [86] (s. Kap. 5.1.3). Das Verbot einer Vielzahl von Stoffen würde in der Praxis aber zu extremen Regulierungen führen, die den Lebensstandard auf vorindustrielle Zeiten zurückdrehen würde. Außer-

¹⁶ *“Many environmental regulators ... see risk assessments as inherently complex, non scientific and costly, and contend that regulations should be based on hazard assessments ... The only reasonable goal is to make the environment free from dangerous man-made chemicals ... When there is a risk, the precautionary principle should be used.”*

¹⁷ *„The basis for risk assessment is the un-scientific belief that risk can be foreseen and controlled. In an infinitely complex system, such as chemicals, the risk is simply impossible to anticipate.“*

dem gab es die Möglichkeit, Stoffe zu verbieten, bereits seit 1976 durch die europäische Verbotsrichtlinie Nr. 76/769/EWG [87]. Innerhalb von 30 Jahren (bis 2005) wurden etwa 50 Stoffe aufgenommen (zuerst: polychlorierte Biphenyle, PCB sowie Vinylchlorid als Treibgas). Beispiel für eine deutsche Beschränkung ohne genaue Betrachtung der Verwendung war 1989 Pentachlorphenol (PCP) [88]. Sie musste gegen die Vermarktungsinteressen anderer Mitgliedstaaten verteidigt werden [89]. Seit 2006 ist die Verbotsrichtlinie in der REACH-Verordnung [22], Anhang XVII, aufgegangen.

5.3 Ziel der Zulassungsverfahren

Der ‚Vertrag über die Europäische Union‘ fordert „*ein hohes Gesundheitsschutzniveau*“ und ist „*auf die ... Beseitigung von Ursachen für die Gefährdung der körperlichen und geistigen Gesundheit gerichtet*“¹⁸. Dazu verfolgen die Chemikalienzulassungsverfahren unterschiedliche Ziele:

- Auferlegung von Risikominderungsmaßnahmen bei der Verwendung oder
- Verbot eines Stoffs und Ersatz durch einen weniger gefährlichen Stoff (Substitution).

Die weitest mögliche Reduzierung des Risikos durch Schutzmaßnahmen ist sinnvoll, wenn Art, Ausmaß und Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schadens hinreichend genau bestimmbar sind. Danach kann durch Gegenüberstellung des Nutzens des Stoffs bzw. Gemisches entschieden werden, ob das Restrisiko bei einer bestimmten Verwendung akzeptabel oder nicht relevant ist oder diese Verwendung verboten werden muss (Beschränkung). Sind Schadensausmaß und Eintrittswahrscheinlichkeit aber „*ungewiss*“, muss dem Risiko „*vorsorgeorientiert*“ (s. Kap. 5.1.3) begegnet werden [90]. Wie genau das Risiko bestimmt werden kann, entscheidet sich anhand von Quantität und Qualität der eingereichten Daten. Darüber hinaus kommt der Unsicherheitsanalyse eine besondere Bedeutung zu (s. Kap. 5.2.2).

¹⁸ Art.168, Abs.1, EU-Vertrag [46]

6. Die Zulassungsverfahren – Bestandsaufnahme

Das Alter und damit der Entwicklungsstand der untersuchten fünf Verfahren sind unterschiedlich. Bei den ersten drei Verfahren – Lebensmittelzusatzstoffe (LMZ), Arzneimittel (AM), Pflanzenschutzmittel (PSM) – wurden sämtliche Wirkstoffe bereits mindestens einmal bewertet. Dagegen wird die erstmalige Wirkstoffprüfung bei den Biozidprodukten (BP) noch bis mindestens 2024 dauern [30]. Im REACH-Verfahren endet die Registrierungsphase für Produktionsmengen von 1 – 10 Tonnen (to) pro Jahr und Hersteller am 01.06.2018, so dass die sogenannte ‚Kandidatenliste‘ für Stoffe, die zulassungspflichtig werden können, frühestens 2020 abgeschlossen sein kann („*Im Jahr 2010 formulierten die damaligen EU-Kommissare für Umwelt und Unternehmen das Ziel, bis zum Jahr 2020 alle relevanten SVHC auf die Liste der Kandidatenstoffe zu setzen.*“ [91]). Die Liste der tatsächlich zulassungspflichtigen Stoffe (Anhang XIV der REACH-Verordnung: ‚besonders besorgniserregende Stoffe‘, substances of very high concern, SVHC) wird folglich erst nach 2020 vollständig sein.

In Kapitel 6.1 werden Umfang und Inhalt der Stoffpools der Verfahren verglichen, um These 1 (s. Kap. 3) zu überprüfen, dass eine mindestens zweistellige Anzahl von Stoffen, deren Genehmigung / Zulassung in einem Verfahren beantragt wurde, auch in einem zweiten Verfahren geprüft wurde oder wird.

Im Anschluss werden alle Verfahren, insbes. im Bereich der Risikobewertung, anhand einer einheitlichen Struktur untersucht, um sie einem Vergleich zugänglich zu machen. Unterschieden wurden dabei Vorgaben zum formalen Ablauf der Verfahren und zum Inhalt der Bewertung. Die Darstellung wurde auf die grundlegenden Elemente und Prinzipien beschränkt (beispielsweise nur erstmalige Zulassung – nicht die Verlängerung, Parallelhandel, in Konzession vermarktete Produkte, Prüfung äquivalenter Herstellung usw.), um trotz der Detailliertheit der Verfahren eine ausreichende Übersichtlichkeit der Darstellung zu gewährleisten.

6.1 Stofflisten – Umfang und Überschneidung

Zur Überprüfung von These 1 – dass eine mindestens zweistellige Anzahl von Stoffen in mehr als einem Verfahren angemeldet oder zugelassen (bzw. genehmigt¹⁹) – wurden die folgenden Quellen hinsichtlich der Gesamtzahl sowie mehrfach bewerteter oder noch zu bewertender Stoffe gesichtet (Tabelle 4). Ergänzend wurden die europäische Kosmetik-

¹⁹ Bei den Produktzulassungsverfahren wird in Bezug auf die Wirkstoffe von „Genehmigung“ gesprochen, nicht von Zulassung.

verordnung Nr. 1223/2009 [35], die ebenfalls Stofflisten enthält, sowie das Römpp-Chemielexikon [92], das Informationen zur Verwendung eines Stoffes enthält, konsultiert.

Tabelle 4: Ausgewertete Rechtsgrundlagen, Listen und Datenbanken zur Erfassung einiger in mehreren Verfahren verwendeter Stoffe

	Quellen	Kürzel
LMZ	Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 ... über Lebensmittelzusatzstoffe	[17]
	Belitz-Grosch, Lehrbuch der Lebensmittelchemie	[93]
	Schormüller, Die Bestandteile der Lebensmittel	[94]
AM	Deutsche ‚Rote Liste‘ der Arzneimittelwirkstoffe (nicht verpflichtend / vollständig), Stand 2014	[95]
	Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur., Sammlung pharmazeutischer Regeln, keine vollständige Stoffliste)	[96]
	Gelbe Liste der Wirkstoffe und Beistoffe (nicht verpflichtend / vollständig)	[97]
PSM	Datenbank der EU-Kommission („Pesticide Database“)	[98]
	PSM-Wirkstoff-Verordnung (EU) Nr. 540/2011	[99]
	frühere PSM-Richtlinie Nr. 91/414/EWG	[100]
	Bericht des BVL, ‚Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln 2009‘	[101]
BP	Unionsliste der genehmigten Biozidwirkstoffe	[102]
	Verordnung 1062/2014: Wirkstoffe, die 2014 noch im Verfahren waren	[30]
	Verordnung 1451/2007: Wirkstoffe, die 2003 notifiziert wurden	[103]
REACH	REACH-Verordnung, Anhang XIV: Liste der zulassungspflichtigen Stoffe	[104]
	Kandidatenliste für potenziell zulassungspflichtige Stoffe nach REACH	[105]
	Anhang XVII, REACH-Verordnung (Liste der beschränkten Stoffe)	[106]
	Liste der Stoffregistrierungen nach REACH	[107]

Ein vollständiger Abgleich der fünf Stoffpools wurde dadurch erschwert, dass bei den LMZ, AM und in der PSM-Datenbank [98] keine Chemical-Abstracts-Stoffnummern (CAS) verwendet werden, obwohl diverse Namen eines Stoffs möglich sind. Des Weiteren kann ein Stoff in mehreren Formen gebräuchlich sein (beispielsweise unterschiedlicher Wassergehalt von Borax oder Kupfersulfat). Bei den AM kommt hinzu, dass es keine vollständige Wirkstoffliste gibt²⁰: die Aufnahme in die Rote Liste ist freiwillig und kostenpflichtig, die Gelbe Liste ist ein privatwirtschaftliches Informationsangebot²¹, die Arzneibücher (Pharmacopoen) sind Sammlungen anerkannter pharmazeutischer Regeln (u. a. zu bei der Herstellung zu verwendende Stoffe und Verfahren, Prüfmethode sowie Qua-

²⁰ „There is no positive list of substances that can be used in medicinal products in the EU. For each medicinal product, it is decided whether a given substance can be used in the product.“ (Medicinal product = Arzneimittel, Medicinal device = Medizinprodukt) Via email erhaltene Auskunft von Europe Direct Contact Centre vom 29.01.16 (citizen_reply@edcc.ec.europa.eu) auf Basis einer Anfrage an "eudrapharm@ema.europa.eu" vom 24.01.16.

²¹ Gelbe Liste-Herausgeber: Medizinische Medien Informations GmbH, 63263 Neu-Isenburg. Der Pharmaindex ist ein führendes Verzeichnis von Wirkstoffen, Medikamenten, Medizinprodukten, Diätetika, Nahrungsergänzungsmitteln, Verbandmitteln und Kosmetika.

lität und Benennung von Arzneimitteln). Darüber hinaus wurden zwar überwiegend die Wirkstoffe betrachtet, die aber auch in weiteren Produkten, beispielsweise Kosmetika, enthalten sein können (insbesondere Konservierungs- oder Farbstoffe). Weitere Verwendungsbereiche umfassen gegebenenfalls Futtermittel, Tabakerzeugnisse, Medizinprodukte (beispielsweise Kontaktlinsenflüssigkeit, Implantate), Lebensmittelkontaktmaterialien und Wasch- und Reinigungsmittel, für die aber keine (Positiv- oder Negativ-) Stofflisten zur Verfügung standen.

Für These 1 spricht, dass viele Arzneimittelhersteller nach Angaben von Swanton et al. [108] auch Pflanzenschutzabteilungen haben. Denn bestimmte Pestizide entpuppten sich als nützliche Arzneimittel, beispielsweise der Wirkstoff Nitisinon, der dem Unkrautbekämpfungsmittel (Herbizid) Sulcotrion ähnelt, oder das Herbizid Asulam, das Arzneimittel Sulfanilamid sowie die Azol-Pilzbekämpfungsmittel (beispielsweise Fluconazol und Azaconazol), die in medizinischen und agrarischen Fungiziden verwendet werden²². Dafür spricht auch ein Hinweis in den PSM-Verordnungen (EU) Nr. 544/2011 [1] und 545/2011 [2] auf „andere Expositionswege wie ... der Anwendung von Arzneimitteln“.

Abbildung 6 zeigt die bei PSM und BP gemeinsamen und die Überschneidung der Verwendungszwecke der Wirkstoffe.

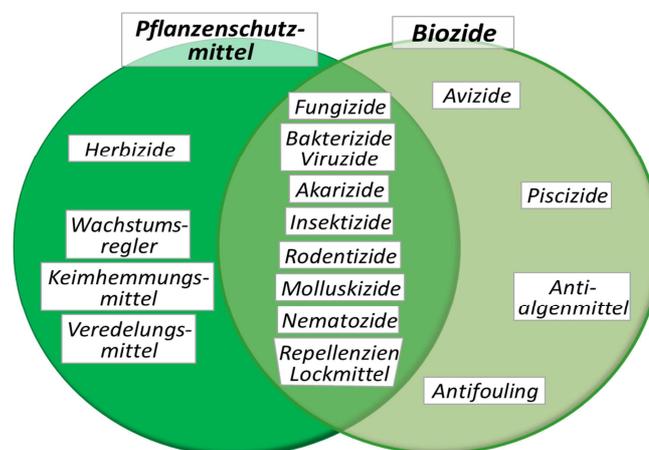


Abbildung 6: Abgrenzung von Pflanzenschutzmitteln und Bioziden; Piscizide = Fischbekämpfungsmittel, Avizide = Vögelbekämpfungsmittel;

²² „most pharmaceutical companies ... had pesticide divisions ... Most chemicals ... were evaluated for both pesticide and pharmaceutical uses.“ „... certain pesticides (e.g. warfarin) or analogues ... have been found to be good pharmaceuticals. ... For example, ... nitisinone (NBTC) is ... similar to the ... herbicide sulcotrione. ... Another example is the herbicide asulam and the ... drug sulfanilamide ... Azol fungicides (e.g. fluconazole and azaconazole) are used as both medicinal and agricultural fungicides“

Bei PSM und BP sind die Zielorganismen (Insekten, Spinnen, Milben, Schadnager (Ratten, Mäuse u.a.), Schnecken, Würmer und Pilze) weitgehend identisch, so dass auch viele Wirkstoffe identisch sein sollten (ca. 50²³ von 353 Wirkstoffen der PSM-Liste).

Zu den LMZ gehören Konservierungsstoffe, die das Wachstum von Mikroorganismen hemmen. Daher könnten auch hier dieselben Wirkstoffe wie in AM, PSM und BP (gegebenenfalls in geringerer Dosis) verwendet werden. Zusätzlich können diese Stoffe auch als Beistoff – zum Schutz des Produkts (AM, PSM und BP) – enthalten sein. Nur bei LMZ und den besonders bedenklichen Stoffen (SVHC), die unter der REACH-Verordnung identifiziert werden, sollte es aus gesundheitlichen Gründen keine Überschneidung der Stoffpools geben.

In Tabelle 5 ist die aktuelle Stoffanzahl der jeweiligen Listen gegenübergestellt. Bei LMZ, PSM und BP liegt die Anzahl der genehmigten Stoffe derzeit im dreistelligen Bereich, während sie bei Arzneimittelwirkstoffen mit über 2000 deutlich höher ist. Dagegen ist die Anzahl der dem REACH-Zulassungsverfahren unterliegenden, besonders besorgniserregenden Stoffe (SVHC) mit aktuell 31 derzeit noch deutlich geringer.

Tabelle 5: Vergleich der Anzahl chemischer Wirkstoffe und der Anzahl Verwendungsgruppen (zusammen: Anzahl der ggf. nötigen Risikobewertungen), * = Liste befindet sich im Aufbau (Stand: Anfang 2017)

	LMZ [15]	Arznei- mittel (AM) [95]	PSM	BP-Wirk- stoffe [102] (Unionsliste)	SVHC gemäß REACH [104] (Anh.XIV)
Anzahl (Wirk-) Stoffe, die derzeit zugelassen / genehmigt oder noch im Verfahren sind:	386 Stoffe	ca. 2 150 Wirkstoffe	482 [99]	125*	43*
Anzahl Verwendungszwecke	26 Funktionsklassen	81 Hauptgruppen	6 Hauptgruppen [109] ²⁴	22 Produkttypen	nicht begrenzt

Nachfolgend wurden beispielhaft 15 mehrfach verwendete Stoffe (s. Tabelle 6) auf Basis der vorgenannten 17 Literaturquellen und Datenbanken recherchiert und erläutert. Da eine mögliche Mehrfachexposition nicht davon abhängt, ob ein Stoff als Wirk- oder Bei-

²³ Abamectin, Aluminiumphosphid, Benzoesäure, Biphenyl-2-ol, Carbendazim, Chlothianidin, Cypermethrin, Cyfluthrin, lambda-Cyhalothrin, Cypermethrin, Cyromazin, Decansäure, Deltamethrin, Didecyldimethyl-Ammoniumchlorid, Difenacoum, Dikupferoxid, Diflubenzuron, Esfenvalerat, Etofenprox, Ethanol, alpha-Fenpropimorph, Fipronil, Folpet, Formaldehyd, Imazalil, Imidacloprid, Indoxacarb, Isoproturon, Kieselgur/Siliciumdioxid, Kohlendioxid, Kupferdihydroxid, Laurinsäure, Natriumhypochlorid, Nonansäure, Octansäure, Propiconazol, Pyriproxyfen, Sulfuryldifluorid, Thiabendazol, Tebuconazol, Thiacloprid, Thiram, Thiamethoxam, Tri-flubenzuron, Tolyfluanid, Undecan-2-on/Methylnonylketon, Warfarin – Stand: Ende 2016

²⁴ 1. Fungizide & Bakterizide, 2. Herbizide / Krautvernichtungsmittel & Moosvernichter, 3. Insektizide & Acarizide, 4. Molluskizide, 5. Pflanzenwachstumsregler (u.a. physiolog. Wirksame, Keimungshemmer), 6. Sonstige (u.a. Nematizide, Rodentizide)

stoff eingesetzt wird, und einige Quellen freiwillige und somit unvollständige Wirkstofflisten sind (z. B. „Rote Liste“ der Arzneimittel [95]), wurde die folgende Darstellung nicht auf die Wirkstoffe beschränkt. Andere Quellen unterscheiden außerdem nicht direkt zwischen Wirk- und Beistoffen (z. B. „Gelbe Liste“ der Arzneimittel [97]).

Tabelle 6: Gegenüberstellung von in mehreren Regelungsbereichen verwendbaren und dann ggf. zulassungspflichtigen Wirk- und Beistoffen

	Stoffname	CAS-Nr.	LMZ	Arzneimittel	PSM	Biozid	REACH*	Anzahl Bereiche
1.	Benzalkoniumchlorid	8001-54-5	-	x	(x)	(x)	-	3
2.	Benzoessäure	65-85-0	x	-	x	x	-	3
3.	Borsäure	10043-35-3	(x)	-	(x)	x	x	4
4.	Chlorhexidin	55-56-1 / 3697-42-5	-	x	-	(x)	-	2
5.	Cyanamid	420-04-2	-	(x)	(x)	x	-	3
6.	Dimethylfumarat (DMF)	624-49-7	-	-	-	(x)	(x)	2
7.	Kupfersulfat	7758-98-7 und -8	-	-	x	(x)	-	2
8.	Natamycin	7681-93-8	x	x	-	-	-	2
9.	Permethrin	52645-53-1	-	x	(x)	x	-	2
10.	2-/ ortho-Phenylphenol (Biphenyl-2-ol)	90-43-7	(x)	-	x	x	-	3
11.	Salicylsäure (2-Hydroxy-Benzoesäure)	69-72-7	-	x	-	x	-	2
12.	Schwefeldioxid	7446-09-5	x	-	-	x	-	2
13.	Silber	7440-22-4	x	x	-	x	-	3
14.	Sorbinsäure (2,4-Hexadiensäure)	110-44-1	x	-	-	x	-	2
15.	Warfarin	81-81-2	-	x	(x)	x	-	3

* = zulassungspflichtige Stoffe (Zwischenstand 08.09.2017), x = derzeit beantragt oder genehmigt; (x) = ehemals verwendet

1. Benzalkoniumchlorid (BAC) ist in der Roten Liste der Arzneimittel [95] aufgeführt und wird in Augentropfen und Nasenspray verwendet [97]. Im Biozidbereich wurde es vor Einführung des Biozidrechts in antibakteriell ausgelobten Reinigungsmitteln und solcher Kleidung verwendet, aber die weitere Verwendung bisher nicht bean-

- trägt [30][102][103]. In Kosmetika ist es für Haarshampoos erlaubt [35]. Im Rahmen der REACH-Verordnung ist BAC bisher²⁵ noch nicht registriert [107].
2. Benzoesäure kommt in der Natur in einigen Beeren sowie Pflaumen, Zimt und Gewürznelken vor und wirkt vor allem gegen Hefen und Pilze. In der Lebensmittelindustrie wird sie zur Konservierung von kohlenensäurehaltigen Getränken, Fruchtsalat, Marmeladen und Gelees, Fischkonserven, Margarine und Sauergemüse verwendet [93]. Zulässig ist sie auch in Fleischwaren, Ketchup, Senf und Feinkostsalaten [17]. In der Roten Liste der Arzneimittel ist sie nicht aufgeführt [94], wohl aber im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) [96] und in der Gelben Liste als Zusatzstoff [97]. In der Kosmetikverordnung wird Benzoesäure nicht erwähnt [35]. Im Bereich der REACH-Verordnung ist Benzoesäure mit einer Jahresproduktion von 0,1 - 1 Mio. Tonnen registriert [107].
 3. Borsäure (bzw. Borax) ist als LMZ nur noch zur Konservierung von Kaviar erlaubt, wurde früher aber auch in Margarine und Butter, Flüssigeigelb, Garnelen, Krabben und Citrusfrüchten eingesetzt [17]. Im Arzneimittelbereich ist Borsäure noch zur Pufferung und Isotonisierung von Augentropfen erlaubt und daher in der Ph. Eur. [96], nicht aber in der Roten Liste geführt [94]. In Kosmetika ist sie als Antiseptikum oder Konservierungsstoff für Puder, Mundhygienemittel, Zahnprothesenreinigungsmittel erlaubt [35]. Im Biozidbereich war Borsäure ursprünglich für 13 Verwendungsbereiche (Produkttypen) beantragt [103], wobei der Antrag aber nur für Holzschutzmittel bis zum Schluss aufrecht erhalten wurde [102]. Im Rahmen der REACH-Verordnung wurde Borsäure in die Kandidatenliste für die Liste der zulassungspflichtigen Stoffe gemäß REACH-Verordnung aufgenommen [105]: *„Borsäure wird aufgrund ihrer konsistenzbeeinflussenden, flammhemmenden, antiseptischen und konservierenden Eigenschaften mannigfaltig eingesetzt. Sie ist Bestandteil in Wasch- und Reinigungsmitteln, Klebstoffen, Spielsachen, Industrie Flüssigkeiten, Bremsflüssigkeiten, Glas, Keramik, Flammenschutzmitteln, Farben, Desinfektionsmitteln, Kosmetika, Lebensmittelzusatzstoffen, Düngemitteln, Insektiziden“* usw. [110]. Das Römp-Chemielexikon nennt die Verwendung in der Porzellan- und Emailleindustrie, in Borosilikatgläsern, der Gerberei, in Kerzendochten, Vernickelungslösungen, Photoentwicklern, Textilbeizen sowie als Nanopartikel in Schmierstoffen [92]. Außerdem wird Borsäure in Kernkraftwerken mit Leicht- oder Druckwasserreaktoren als Neutronenabsorber verwendet [111].

²⁵ Die Frist für Stoffe mit einer Jahresproduktion von 1 bis 100 Tonnen pro Hersteller endet am 01.06.2018

4. Chlorhexidin wird im Arznei- und Kosmetikbereich in als antimikrobiell ausgelobten Mundpflegemitteln (Mundwässer und Zahnpasta) verwendet [92]. Im Biozidbereich wurde Chlorhexidin früher verwendet, ist derzeit aber nicht beantragt [103]. Im Rahmen der REACh-Verordnung wurde Chlorhexidin als Zwischenstoff in der Produktion („*intermediate use only*“) ohne Mengenangabe registriert [107].
5. Cyanamid wurde in Arzneimitteln gegen Alkoholmissbrauch verwendet („*Colme-Tropfen*“, „*Antabus lösliche Tabletten*“), ist aber in der Roten und der Gelben Liste sowie in der Pharmacopoeia nicht gelistet [96][97]. In Pflanzenschutzmitteln war es bis 2008 zulässig [101]. Im Biozidbereich ist es für die Verwendung bei der Gülledesinfektion und als Insektizid im Stall beantragt [30]. Im Bereich der REACh-Verordnung ist es bisher nicht registriert, wird aber als Aktivator in der Wasserstoffperoxidbleiche, in der Herstellung von Thermopapier, Stärke-Derivate für die Leimverstärkung, der Textilveredelung und der Farbstoffindustrie verwendet [92].
6. Dimethylfumarat (DMF) wird im Arzneimittelbereich gegen Multiple Sklerose sowie zur oralen Therapie von Schuppenflechte verwendet [112]. In der Gelben Liste ist DMF aufgeführt [97], in der Roten Liste und der Pharmacopoeia nicht [90]. Im Biozidbereich ist DMF mittlerweile verboten, wird aber außerhalb der EU weiter zum Schutz von Leder (Kleidung, Schuhe, Möbel) vor Schimmel eingesetzt [113]. Unter der REACh-Verordnung wurde DMF aufgrund seines sensibilisierenden Potenzials beschränkt und darf in Erzeugnissen (und Bestandteilen davon) nicht oberhalb von 0,1 mg/kg enthalten sein [114].
7. Kupfersulfat-Pentahydrat ist im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) und der Gelben Liste ist aufgeführt [96][97], hauptsächlich in Mineralstoff- und Multivitamin-tabletten. Früher wurde es als adstringierendes, blutstillendes Arzneimittel, heute noch zur Klauendesinfektion in der Tierzucht eingesetzt. Im Pflanzenschutz war es bis 30.11.2016 als Bakterizid und Fungizid zugelassen, beispielsweise im Wein-, Hopfen-, Obst- und Kartoffelbau sowie an Zierpflanzen [92] [115]. Im Biozidbereich ist Kupfersulfat für die Flächendesinfektion und Algenbekämpfung (Produkttyp 2) genehmigt [102]. Im Rahmen der REACh-Verordnung ist Kupfersulfat mit einer Jahresproduktion von bis zu 100 000 to registriert [107], vor allem für die Elektroindustrie [92].
8. Natamycin wird als LMZ zur Oberflächenkonservierung von Käse und trockner, Pökelwurst verwendet (E 235) [17][116]. Im EU-Ausland wird es auch bei der Weinher-

- stellung eingesetzt. Im Arzneimittelbereich dient es zur Pilzbekämpfung (Antimykotikum) am Auge, im Mund, Magen-Darm-Trakt und in der Vagina [92].
9. Permethrin ist ein Insektizid, das seit 2001 nicht mehr als PSM verwendet wird [101], aber im Biozidbereich als Wirkstoff für Holzschutz- und Insektenbekämpfungsmittel genehmigt ist [102]. Im Arzneimittelbereich wird es gegen Kopfläuse und Krätze eingesetzt [92]. Im Rahmen der REACh-Verordnung ist Permethrin aktuell nicht registriert [107].
 10. Ortho-Phenylphenol wird auf Schalen von Zitrusfrüchten zum Schimmelschutz verwendet. Dazu wurde es bis 2003 als LMZ geführt (E 231) [117], unterliegt heute aber dem PSM-Recht [98]. Im Biozidbereich ist es als Wirkstoff für Desinfektionsmittel gegen Bakterien, Hefen und Schimmelpilze, Lagerschutz- sowie Bearbeitungs- und Kühlschmiermittel genehmigt [102]. In Kosmetika ist es als Konservierungsstoff zugelassen [35]). Im Bereich der REACh-Verordnung wird es als Beschleuniger bei der Chemiefaserfärbung eingesetzt [92].
 11. Salicylsäure ist in Deutschland seit 1959 als LMZ verboten, allerdings natürlicherweise in vielen pflanzlichen Lebensmitteln enthalten [94]. Im Arzneimittelbereich wird sie als Analgetikum, Antiseptikum und Keratolytikum [95] in 84 Präparaten verwendet [97]. In Kosmetika ist sie als Konservierungsstoff erlaubt [35], im Biozidbereich wurde die Verwendung in der Flächendesinfektion beantragt [30] und im REACh-Verfahren mit einer Jahresproduktion von bis zu 100 000 to registriert [107].
 12. Schwefeldioxid (SO₂) wird in der Lebensmittelindustrie als Konservierungs- und Antioxidationsmittel unter anderem bei Trockenfrüchten und -gemüsen, Fruchtsäften, Pürees sowie zur Weinbereitung verwendet [92]. Zugelassen ist es außerdem für Fassbier, Weintrauben und Mais, weißes Gemüse einschließlich geschälter Kartoffeln, Marmelade und getrockneter Getreide- und Kartoffelprodukte, Krebstiere, Fleisch- und Fischersatz (E 220) [17]. Im Arzneimittelbereich ist es nach dem europäischen Arzneibuch (Ph.Eur.) [96] und der Gelben Liste in 14 Präparaten zur Konservierung enthalten [97]. Im Biozidbereich war Schwefeldioxid ursprünglich für neun Produkttypen beantragt, wird derzeit aber nur noch als Wirkstoff für Desinfektionsmittel im Lebensmittelbereich und für Schutzmittel für Fasern, Leder und Kunststoffe bewertet [30]. Im Rahmen des REACh-Verfahrens wurde Schwefeldioxid mit einer Jahresproduktion von bis zu 1 Mio. Tonnen pro Hersteller registriert [107] und dient beispielsweise zum Bleichen von Wolle und Papier [92].

13. Elementares Silber ist in der Lebensmittelindustrie als Überzug von Süßwaren und in Likören zulässig (E 174) [17]. Im medizinischen Bereich wird es in Dentallegierungen in der Zahnheilkunde sowie kationisch als Wirkstoff in Antiseptika verwendet [90]. In Kosmetika ist es ebenfalls als Farbstoff erlaubt [35]. Im Biozidbereich dient es zur Desinfektion insbesondere in antimikrobiell ausgerüsteter Kleidung, Decken für Brandverletzte und Kühlschränken und ist als Schutzmittel für Flüssigkeiten in Kühl- und Verfahrenssystemen beantragt [35]. Im Bereich des REACH-Verfahrens wurde Silber mit einer Jahresproduktion von bis zu 1 Mio. Tonnen pro Hersteller registriert. Verwendet wird es unter anderem in der Foto- und Elektroindustrie [92].
14. Sorbinsäure (E 200) wirkt vor allem gegen Hefen und Pilze, weniger gegen Bakterien. Sie wird im Lebensmittelbereich als Konservierungsstoff unter anderem bei Backwaren, Käse, Getränken (Fruchtsäften, Wein), Marmelade, Gelee, Trockenfrüchten und Margarine sowie auf Zitruschalen, in Fassbier, verarbeitetem Gemüse, Milchprodukte, Flüssigei, Kartoffelprodukten, getrockneten Fleischprodukten, Aspik, Meeresfrüchten und Soßen verwendet [17]. Als Arzneimittelwirkstoff ist sie nicht gelistet [95], wohl aber als Zusatzstoff in der Ph.Eur. [96] und in 305 Präparaten in der Gelben Liste [97]. Auch in Kosmetika ist sie als Konservierungsstoff erlaubt [35]. Unter der Biozidrichtlinie war sie für Desinfektions- und Materialschutzmittel notifiziert [103], wobei derzeit aber nur die Verwendung als Inhaltsstoff zur Erhaltung der Lagerbeständigkeit von Produkten (beispielsweise für Rodentizid-, Insektizid- oder andere Köder) noch besteht [30]. Im Bereich der REACH-Verordnung wurde es mit einer Jahresproduktion von bis zu 10 000 to pro Hersteller registriert [107].
15. Warfarin wird im Arzneimittelbereich als Blutverdünnungsmittel (Antikoagulanz) verwendet [95]. Im Pflanzenschutz war es zwischen 1971 und 2014 zur Bekämpfung von Nagetieren genehmigt [101]. Dieser Anwendungsbereich fällt heute unter das Biozidrecht [102]. Im Rahmen der REACH-Verordnung ist der Stoff als Zwischenprodukt („*intermediate use only*“) registriert [107].

Die Ergebnisse stellen eine Momentaufnahme dar, da das Biozid- und das REACH-Verfahren sich noch im Aufbau befinden. Die Biozidwirkstoffprüfung soll frühestens 2024 [30], die REACH-Stoffregistrierung 2018 abgeschlossen sein (Art.43, Abs.2, Lit.c, [22]). Die dargestellten Stoffe sind daher beispielhaft und nicht notwendigerweise repräsentativ. Qualitativ zeigen sie aber das Synergiepotenzial bei der Stoffbewertung.

6.2 Arzneimittel (AM)

Ein wichtiger Bereich, in dem chemische Stoffe verwendet werden, sind die Arzneimittel. Im Rahmen dieser Arbeit werden schwerpunktmäßig die Antiinfektiva betrachtet, da sie wie die Lebensmittelkonservierungsstoffe, Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte gegen Mikroorganismen wirken sollen. Therapeutika zur Linderung von Beschwerden aufgrund genetischer Defekte, Stoffwechselstörungen, Alterung, Schmerzen usw. bleiben weitgehend außen vor.

6.2.1 AM-Geschichte

Infektionen wurden seit der Frühzeit des Menschen durch Heilpflanzen, mineralische und tierische Stoffe (z. B. Galle, Gifte) behandelt. Paracelsus (1493-1541) wollte die Heilwirkung der anorganischen Ausgangsstoffe verbessern, wozu er sich chemischer Methoden bediente (z. B. Rösten, Destillieren) und die verabreichte Dosis berücksichtigte. Organische Stoffe rückten ab 1630 mit der gegen Malaria wirksamen südamerikanischen Chinarinde verstärkt in den Fokus. 1807 belegte Sigismund Friedrich Hermbstedt, dass nicht die „Gesamtdrogen“, sondern einzelne Inhaltsstoffe medizinisch wirksam waren. 1817 publizierte Friedrich Wilhelm Sertürner die Entdeckung des Morphins aus Opium, wobei auch seine „*Untersuchungsmethodik – die chemisch-physikalische Beschreibung des Stoffes, ... Tier- und ... Selbstversuche für die Arzneimittelforschung Modellcharakter*“ bekamen [118]. Ebenso führte eine verbesserte Untersuchungsmethodik auch ärztlicherseits zu reproduzierbaren Heilerfolgen. So erlangte der Augenarzt F. H. de Leuw ab 1820 europaweite Bekanntheit, weil er Infektionen mit ‚streng pharmazeutischen‘ Arzneien aus Pflanzenauszügen (z. B. Brechnuss, Walnussblätter, Schöllkraut, Rhabarberwurzel), Rindergalle oder Borax (s. Kap. 6.1, Nr.3) behandelte und deren Wirkung an sich selbst testete und indem er Patienten monatelang wieder einbestellte und die Arzneien anpasste [119]. Robert Kochs 1890 vorgestelltes Tuberkuloseheilmittel (Tuberkulin) führte dagegen noch zu mehreren Todesfällen [120], was Emil von Behring 1893 zu langwierigen klinischen Tests und langsamer Einführung seines Diphtherie-Antitoxins veranlasste.

1901 schrieb die deutsche Arzneimittelverordnung nur die Apothekenpflichtigkeit von Arzneimitteln vor. Ab 1910 bemühte Deutschland sich um ein Arzneimittelgesetz [121], was in den USA nach der Sulfanilamidkatastrophe 1938 gelang (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) [122]. In Deutschland wurde die Herstellung von „Fertigarzneiwaren“ ab 1943 erlaubnispflichtig, was aber nicht kontrolliert wurde [123]. 1953 starben in Frankreich 102 Menschen nach der Einnahme von Dijodid-Diethyl-Zinn in ölhaltiger Kapsel-

form namens „*Staliron*“ und bei weiteren 150 Personen blieben Lähmungen oder Blindheit zurück, was auch in Deutschland bekannt wurde [124]. Erst auf Basis der so genannten Römischen Verträge von 1957 [125] zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) gelang im Februar 1961 auch in Deutschland die Verabschiedung eines Arzneimittelgesetzes, das eine Herstellungserlaubnis und Registrierungspflicht eingeführte. Aber das Beruhigungs- und Schlafmittel „*Contergan*“ (Wirkstoff Thalidomid), das von Oktober 1957 bis November 1961 in Deutschland vertrieben wurde, führte zeitgleich zu schweren Fehlbildungen bei Neugeborenen [126].

Die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) erließ 1965 die Richtlinie 65/65/EWG „zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten“. Sie machte das Inverkehrbringen genehmigungspflichtig²⁶, wobei u.a. „*Ergebnisse von Versuchen ... pharmakologischer und toxikologischer Art*“ gefordert wurden²⁷, die aber nicht näher definiert waren. Versagt werden sollte die Genehmigung aber, „*wenn sich nach Prüfung der in Artikel 4 aufgeführten Angaben und Unterlagen ergibt, entweder daß die Arzneispezialität bei bestimmungsgemäsem Gebrauch schädlich ist oder daß ihre therapeutische Wirksamkeit fehlt*“²⁸ [127]. 1975 wurde die 1965er-Richtlinie ergänzt durch die Richtlinien Nr. 75/318/EWG [128] und Nr. 75/319/EWG [129]. Erstere enthält im Anhang Vorgaben zu „*Unterlagen, die ... dem Antrag ... beizufügen sind*“, u.a. „*Versuche toxikologischer und pharmakologischer Art*“²⁹. Die zweite Richtlinie führt u.a. die gegenseitige Anerkennung ein, d. h. die Anerkennung einer nationalen Zulassung durch andere Mitgliedstaaten. In Deutschland wurde aber erst 1976 ein Arzneimittelgesetz mit Zulassungsverfahren einschließlich Wirksamkeitsnachweis eingeführt, das 1978 in Kraft trat [126]. Im Jahr 2001 wurden die Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG durch die Richtlinie 2001/83/EG [18], dem sog. ‚Gemeinschaftskodex‘ zur nationalen (dezentralen) Arzneimittelzulassung³⁰, nachfolgend Arznei-RL genannt, aufgehoben. Das Arzneimittelverfahren ist heute das einzige der fünf untersuchten Zulassungssysteme, das noch auf einer Richtlinie basiert. Im Gegensatz zur europäischen Verordnung ist die europäische Richtlinie ein Rechtsakt, in dem nur ein Ziel vorgegeben wird, während die konkrete Umsetzung den Mitgliedstaaten freigestellt ist. In Deutschland wurde sie mit der 14. Novelle zum Arzneimittelgesetz (AMG) umgesetzt. Abbildung 7 stellt die Entwicklung und Ablösung der europäischen Arzneimittelrichtlinien und -verordnungen dar.

²⁶ Art. 3, [127]

²⁷ Art. 4, Nr. 8, [127]

²⁸ Art. 5, [127]

²⁹ Art. 1 i.V.m. Anhang, Teil 2, [128]

³⁰ Art.2, Abs.1, [18]

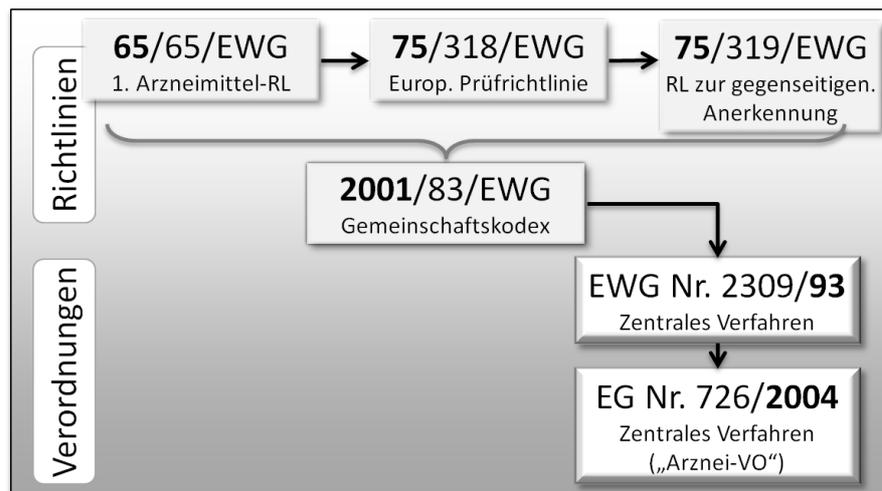


Abbildung 7: Entwicklung des europäischen Arzneimittelrechts (fett gedruckte Zahlen in der Rechtsaktnummer geben das Entstehungsjahr an, RL = Richtlinie, VO = Verordnung)

Bereits 1993 war mit der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 – zusätzlich zum nationalen (so genannten dezentralen) Zulassungsverfahren des Gemeinschaftskodex' – ein zentrales (d. h. EU-weit geltendes) Verfahren eingerichtet und dazu die „Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln“ (European Medicines Agency, EMA) geschaffen worden [130]. Diese wurde 2004 durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004, nachfolgend Arznei-VO genannt, ersetzt [19].

Im Folgenden werden die aktuellen Rechtsgrundlagen, d. h. die Richtlinie 2001/83/EWG (Gemeinschaftskodex) [18] und die Verordnung (EU) Nr. 726/2004 (Arznei-VO) [19] betrachtet.

6.2.2 Charakterisierung des aktuellen AM-Rechtsbereichs

Definiert sind Arzneimittel als Stoffe und Gemische, die

- zur Heilung oder Verhütung menschlicher Krankheiten bestimmt sind (nachfolgend Antiinfektiva), oder
- im oder am menschlichen Körper verwendet oder einem Menschen verabreicht werden, um die physiologischen Funktionen wiederherzustellen, zu korrigieren, zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen³¹ [18] (nachfolgend Hilfsmittel).

Antiinfektiva sind bestimmungsgemäß schädlich gegenüber Mikroorganismen, Prionen, entarteten Zellen u.ä., während die Hilfsmittel definierten Arzneimittel möglichst un-

³¹ Art.1, Nr.2, [18]

schädlich sein sollen. Sie sind in 81 Hauptgruppen³² unterteilt, beispielsweise Antibiotika, Antimykotika, Virustatika, Corticoide, Enzyminhibitoren, Immunregulatoren, Impfstoffe, Narkosemittel, Vitamine usw.. Bestimmungsgemäß schädlich gegenüber biologischem Material sind Mittel gegen Infektionen, beispielsweise Antibiotika, während andere Arzneimittel, beispielsweise Zytostatika, trotz starker Nebenwirkungen zugelassen werden.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über Eckpunkte und Charakteristika des Regelungsbereichs, die im entsprechenden Kapitel der anderen vier Verfahren ebenfalls verwendet wird und der Vergleichbarkeit dient (s. Kap. 5.2). Zeile 1 betrachtet den Zulassungsgegenstand, das heißt welche Stoffe oder Produkte (Gemische) zulassungspflichtig sind. Dies betrifft bei den Arzneimitteln nicht die isolierten Wirkstoffe, sondern ihre Gemische mit den Beistoffen (z. B. Lösemittel, Trägerstoffe, Stabilisatoren, Farbstoffe usw.), wobei aber auch Mikroorganismen oder biotechnologisches Material (z. B. Blut, Enzyme) therapeutisch verwendet werden kann. Zeile 2 betrachtet, ob diese Produkte bestimmungsgemäß biologisch schädlich oder unschädlich sein sollen, usw.

Tabelle 7: Charakteristika des Arzneimittelzulassungsverfahrens gemäß den Basisrechtsgrundlagen

		Arzneimittel (AM)		
1. Primärer Zulassungsgegenstand ³³ [18], [19]		<input type="checkbox"/> chemische Stoffe	<input checked="" type="checkbox"/> chemische Produkte (Gemische)	<input type="checkbox"/> Erzeugnisse
		<input checked="" type="checkbox"/> Mikroorganismen		<input type="checkbox"/> behandelte Waren
		<input checked="" type="checkbox"/> biologisch / -technologisches Material		
2. Biologische Schädlichkeit:	Antiinfektiva:	<input checked="" type="checkbox"/> Verwendungszweck	<input type="checkbox"/> als Nebenwirkung möglich	<input type="checkbox"/> weitgehend ausgeschlossen
	Hilfsmittel:	<input type="checkbox"/> Verwendungszweck	<input checked="" type="checkbox"/> als Nebenwirkung möglich	<input checked="" type="checkbox"/> weitgehend ausgeschlossen
3. Avisiertes Schutzniveau		keine Zielvorgabe, Erwähnung hinsichtlich Drittlandimporten: „Niveau des Schutzes der öffentlichen Gesundheit ...“, das mit jenem in der Union gleichwertig ist“ ³⁴ [18] (auch keine Zielvorgabe in Arznei-VO [19]).		
4. Bewertungsbereiche des Zulassungsverfahrens:		<input checked="" type="checkbox"/> Stoffidentität	<input checked="" type="checkbox"/> Risiko	
		<input checked="" type="checkbox"/> Wirksamkeit	<input checked="" type="checkbox"/> Nutzen	
5. Darreichungsform:		Wirkstoff mit Trägerstoffen, Stabilisatoren u.ä. (möglichst wenig Beistoffe; fest, flüssig (selten gasförmig), Creme zur Hautauftragung)		
6. Exponierte (betrachtet):		Verbraucher (Wirkstoff- und Arzneimittelhersteller sowie berufliche Verwender werden nicht betrachtet)		

³² Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, <http://www.drugbase.de/de/datenbanken/rote-liste/hauptgruppen.html>,

³³ Im Rahmen dieser Arbeit werden nur chemische Stoffe und Gemische betrachtet.

³⁴ Art.111b, Arznei-RL [18]

		Arzneimittel (AM)
7. Expositionspfad:		überwiegend oral (auch dermal, in alle Körperöffnungen, subkutan, intravenös u.ä.)
8. Dauer der Erstzulassung:		fünf Jahre ³⁵ , sie kann unbefristet verlängert werden ³⁶ [17] [19]).
9. Frist für die Behörden zur Bewertung:		210 Tage (entspricht 7 Monate)
10. Zulassungsgegenstand:		Inverkehrbringen (und Herstellung)
11. Anzahl	Wirkstoffe:	ca. 2150 verschiedene „ <i>arzneilich wirksame Substanzen</i> “ gemäß der deutschen „ <i>Rote Liste</i> “ [95]. Eine Positivliste der Wirkstoffe gibt es in der EU nicht ²⁰ .
	Präparate (DE) ³⁷ :	5503 (2015), davon 4157 chemische Präparate [95], Register bei der EU-Kommission, GD Gesundheit [146]
12. zuständige EU-Behörde		EMA, European Medical Agency, verantwortlich für die Koordinierung der Wissenschaftsressourcen, die von den Mitgliedstaaten zur Beurteilung, Überwachung und Pharmakovigilanz zur Verfügung gestellt werden (Art.55, [19]).
13. Deutsche Zulassungsstelle		Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
14. Zuständige Generaldirektion der EU-Kommission		aktuell GD Gesundheit & Lebensmittelsicherheit (Santé), Untergruppe Öffentliche Gesundheit (Health)

Das Arzneimittelrecht unterscheidet chemische Heilmittel sowie beispielsweise homöopathische und pflanzliche Arzneimittel, Impfstoffe (Vakzine), Radiopharmazeutika, Mittel gegen seltene Leiden (orphan drugs) oder für neuartige Therapien (Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) oder solche, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen, sog. Generika. Gegenstand dieser Arbeit ist die Zulassung neuer chemischer Wirkstoffe und Produkte für die allgemeine Bevölkerung. Die Zulassung begann mit der europäischen Arzneimittelrichtlinie von 1965. Die zu bewertenden Bereiche (s. Kap. 5.1) im Rahmen des Zulassungsverfahrens sind die Stoff- / Produktidentität, die Wirksamkeit, das Risiko und der Nutzen des Stoffs.

Eine Positivliste der reinen Arzneimittelwirkstoffe gibt es nicht²⁰. Die Anzahl ‚*arzneilich wirksamer Substanzen*‘ betrug ca. 2150 laut der Roten Liste (Stand 2014) [95]. Im Jahr 2015 wurden insgesamt 1160 Zulassungen neu für den deutschen Markt beantragt [131]:

³⁵ Art.24, Abs.1, [18] und Art.14, Abs.1, [19]

³⁶ Art.24, Abs.2 und 3, RL [17] und Art.14, Abs.2 und 3, [19]

³⁷ Für unterschiedliche Stärken, Darreichungsformen, Verabreichungswege und -formen sind eigene Genehmigungen zu erteilen (Art.6, Abs.1, RL 01/83/EG). Rote Liste 2015, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main

- 71 nach dem EU-weiten („zentralen“) Verfahren, wobei Deutschland in zwei Fällen erst- und in vier Fällen zweitbewertender Mitgliedstaat war,
- 250 nur in Deutschland (nationales Verfahren) und
- 839 Anerkennungen der Zulassungen anderer Mitgliedstaaten (DE = CMS), wobei 728 parallel zum Zulassungsverfahren eines anderen Mitgliedstaats („dezentral“) und 111 nachfolgend zur Erstzulassung (mutual recognition, MR) anerkannt wurden.

In Abbildung 8 sind die entsprechenden Ausschnitte des Jahresberichts 2015 [131] zur Dokumentation der oben genannten Zahlen zusammengestellt.

ZENTRALE VERFAHREN			NATIONALE VERFAHREN			DEZENTRALE EU-VERFAHREN		
Neuanträge*			Neuanträge*			Neuanträge*		
Zulassungen	2014	2015	Zulassungen	2014	2015	Zulassungen	2014	2015
DE = Rapp	2	2				DC - DE = RMS	738	553
DE = CoRapp	7	4				DC - DE = CMS	655	728
DE = OMS	76	65				MR - DE = RMS	6	4
			Zulassungen	250	268	MR - DE = CMS	69	111

Abbildung 8: Arzneimittelzulassungsanträge, die 2015 neu eingereicht wurden (unterteilt nach den drei grundsätzlichen Verfahrenswegen (EU-weit, national, Anerkennung der Zulassung anderer EU-Mitgliedstaaten)), Rapp = Erstbewerter, CoRapp = Zweitgutachter, OMS = weitere beteiligte Mitgliedstaaten, DC = dezentrales Verfahren, MR = gegenseitige Anerkennung (mutual recognition), RMS = erstbewertender Mitgliedstaat, CMS = aner kennender Mitgliedstaat, DE = Deutschland).

6.2.3 Verfahrensablauf bei Arzneimitteln

Abbildung 9 zeigt den grundsätzlichen Aufbau des Arzneimittelverfahrens.

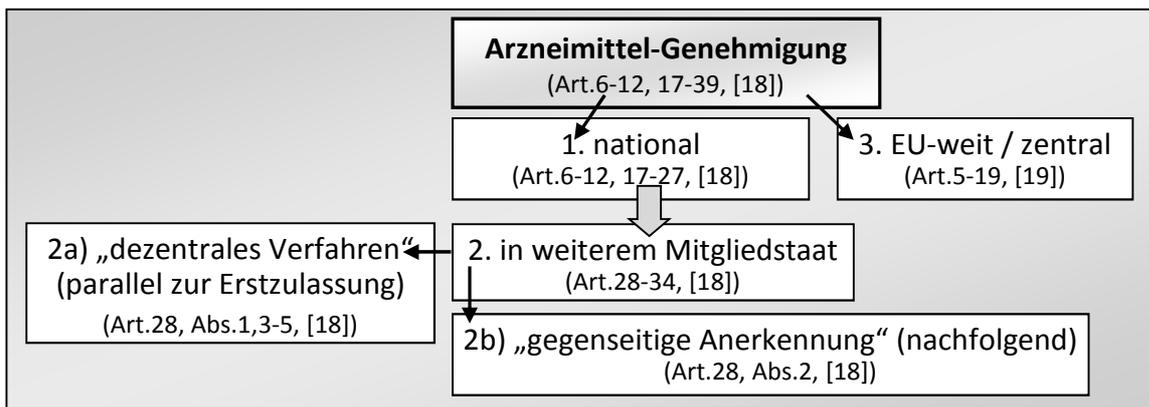


Abbildung 9: grundsätzlicher Aufbau des Arzneimittelgenehmigungsverfahrens

Das Arzneimittelzulassungsverfahren betrifft die fertigen Arzneimittel, d. h. Gemische³⁸ [34] aus Wirkstoff und wenigen Beistoffen (beispielsweise Trägerstoffen, Stabilisatoren), d. h. ein vorgeschaltetes reines Wirkstoffbewertungsverfahren mit Aufbau einer Wirk-

³⁸ Gemische sind definiert in Artikel 2, Nr.8, Verordnung (EG) 1272/2008

stoffpositivliste ist nicht vorgesehen. Für jede weitere Darreichungsform, Stärke und jeden Verabreichungsweg ist eine neue Genehmigung zu beantragen³⁹ [18].

Die Anzahl der zeitgleich zu bewertenden Zulassungsanträge ist nicht begrenzt. Die Produktzulassung untergliedert sich zunächst in zwei alternative Verfahren:

- die nationale Produktgenehmigung, deren Anerkennung in weiteren EU-Mitgliedstaaten gleichzeitig oder anschließend beantragt werden kann, und
- das unionsweite Genehmigungsverfahren, das obligat für eine Reihe von Arzneimitteln ist:
 - biotechnologische und Arzneimittel für neue Therapien,
 - Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs),
 - Arzneimittel gegen Viruserkrankungen, Krebs, Diabetes, AIDS, Autoimmunerkrankungen und Neurodegeneration, die einen „neuen Wirkstoff“ enthalten (das heißt, der vor dem 31.03.2004 noch nicht in ein Arzneimittel enthalten war)⁴⁰. Andere Arzneimittel können auf Antrag zentral genehmigt werden, wenn sie einen neuen Wirkstoff enthalten oder eine bedeutende Innovation darstellen⁴¹ [19].

Ein „vereinfachtes Zulassungsverfahren“ ist nur für Nachahmerpräparate, sog. Generika⁴² (außerdem homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel), nicht aber für Produkte mit möglicherweise geringerem Risiko oder besonders günstigem Risikoprofil bzw. Risiko-Nutzenverhältnis, vorgesehen.

In Anhang 10.6.1 sind sämtliche vorgegebenen Verfahrensschritte einschließlich der Quellen in den Rechtsgrundlagen [18][19] aufgelistet. Deutlich wird, wie kleinteilig das Arzneimittelverfahren geregelt ist und wie viele Teilverfahren und Einzelschritte es umfasst. Die grundsätzlichen Schritte sind:

- Vollständigkeitsprüfung des Antrags,
- Gutachtenerstellung durch den Mitgliedsstaat (MS) bzw. den ‚Ausschuss für Humanarzneimittel‘ (CHMP⁴³) innerhalb von 210 Tagen,
- bei zentraler Zulassung: Stellungnahme von Antragsteller und ggf. Ständigem Ausschuss der EU-Kommission zum Gutachten⁴⁴,

³⁹ Art.6, Abs.1, [18]

⁴⁰ Art.3, Abs.1, [19]

⁴¹ Art.3, Abs.2, [19]

⁴² Art. 10, Abs. 1, [18]

⁴³ Committee for Medicinal Products for Human Use (bei der EMA)

⁴⁴ Im Arzneimittelzulassungsverfahren wird unterschieden zwischen dem Gutachten des EMA-Ausschusses, dem Beurteilungsbericht der EMA, der Begründung der Schlussfolgerungen (Art.9, Abs.3, [19]).

- Entscheidung durch die EU-Kommission,
- Anerkennungsverfahren der nationalen Zulassung (parallel oder nachfolgend).

Auch Patientenorganisationen und Verbände der Gesundheitsberufe sowie gegebenenfalls weitere von der Arzneimittelverwendung betroffenen Gruppen können vom CHMP-Ausschuss, den Arbeitsgruppen und wissenschaftlichen Beratergruppen „in allgemeinen Angelegenheiten“ kontaktiert werden⁴⁵ [19]. Industrievertreter, Verbraucher, Patienten und Vertreter der Gesundheitsberufe können als Beobachter „an bestimmten Arbeiten der EMA unter vom Verwaltungsrat festgelegten Bedingungen“ teilnehmen⁴⁶ [19].

6.2.3.1 Gegenseitige Anerkennung

Die anderen Mitgliedstaaten sollen „die von dem Referenzmitgliedstaat erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen“ anerkennen⁴⁷ und den Beurteilungsbericht „billigen“, worauf das „Einverständnis aller Parteien“ festgestellt wird. Erteilen die Mitgliedstaaten aber keine vorbehaltlose Anerkennung, beginnt ein langwieriger Einigungsprozess:

- Zuerst wird die Angelegenheit an die „Koordinierungsgruppe“ verwiesen, die aus einem Vertreter je Mitgliedstaat plus Sachverständigen besteht⁴⁸ und in der die Mehrheitsmeinung entscheidet.
- Kommt sie innerhalb von 60 Tagen zu keiner Einigung, wird der EMA-„Ausschuss für Humanarzneimittel“ eingeschaltet⁴⁹, der auch von jedem Mitgliedstaat, der Kommission oder dem Antragsteller angerufen werden kann⁵⁰.
- Der der zuständige Berichterstatter im EMA-Ausschuss gibt nach 60-150 Tagen ein Gutachten ab⁵¹, zu dem der Antragsteller sich vorher äußern kann⁵² und dessen Überprüfung er während der folgenden 60 Tage beantragen kann, worauf ein anderes Mitglied des EMA-Ausschusses das Gutachten innerhalb von weiteren 60 Tagen überprüft⁵³.
- Das endgültige Gutachten des Ausschusses übermittelt die EMA innerhalb von 15 Tagen den Mitgliedstaaten, der Kommission und dem Antragsteller einschließlich

⁴⁵ Art.78, Abs.2, [19]

⁴⁶ Art.78, Abs.1, [19]

⁴⁷ Art.28, Abs.2, 1. Satz, [18]

⁴⁸ Art.27 und Art.29, Abs.1 und 3, [18]

⁴⁹ Art.29, Abs.4, [18]

⁵⁰ Art.30, Abs.1, [18]

⁵¹ Art.32, Abs.1, [18]

⁵² Art.32, Abs.3, [18]

⁵³ Art.32, Abs.4, [18]

des Berichts, der die Beurteilung des Arzneimittels und die Gründe für seine Schlussfolgerungen enthält⁵⁴.

Anschließend erstellt die EU-Kommission einen Entscheidungsentwurf⁵⁵, der innerhalb von weiteren 15 Tagen in eine endgültige Entscheidung umgewandelt wird⁵⁶. Die Mitgliedstaaten setzen die Entscheidung innerhalb von 30 Tagen um. Sie können aber

- innerhalb von 22 Tagen Kommentare übermitteln⁵⁷ und die Erörterung im Plenum des Ständigen Ausschusses der Kommission beantragen⁵⁸.
- Ergeben sich aus den Kommentaren neue Fragen wissenschaftlicher oder technischer Art, verweist der Vorsitzende den Antrag an die EMA zurück⁵⁹ [18].

Die Schlussfolgerungen aus Bewertungen und die Empfehlungen werden auf dem europäischen Internetportal⁶⁰ für Arzneimittel veröffentlicht⁶¹ [18].

Damit die Transparenz ein ‚angemessenes Maß‘ nicht überschreitet, erlässt der EMA-Verwaltungsrat Regeln, nach denen der Öffentlichkeit nicht-vertrauliche regulatorische, wissenschaftliche oder technische Informationen über die Genehmigung und Überwachung von Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden⁶² [19].

6.2.4 Bedingungen für die Arzneimittelgenehmigung

Die europäischen Arzneimittelrechtstexte sprechen in der deutschen Fassung von „Genehmigung“ der Produkte, womit aber – gemäß der englischen Originalversion – wie in den anderen betrachteten Zulassungsverfahren „*authorisation*“, d. h. ‚Zulassung‘ gemeint ist⁶³. Ein vorgehendes Wirkstoffprüfverfahren gibt es nicht. Sie verlangen Nachweise für die „*Qualität, die Sicherheit ... die Wirksamkeit*“ [18][19]. Die deutsche Zulassungsstelle, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), bzw. beim EU-weiten Verfahren der zuständige Ausschuss CHMP der europäischen Arzneimittelagentur EMA, prüfen, ob

- die Sicherheit angemessen und ausreichend nachgewiesen ist⁶⁴ [19] und

⁵⁴ Art.32, Abs.5, [18]

⁵⁵ Art.33, [18]

⁵⁶ Art.34, Abs.1, [18]

⁵⁷ Art.34, Abs.2, Lit.b, [18]

⁵⁸ Art.34, Abs.2, Lit.c, in Verbindung mit Art.121, [18]

⁵⁹ Art.34, Abs.2, Lit.c, [18]

⁶⁰ Art.26 [19]

⁶¹ Art.23, Abs.3, [18]

⁶² Art.89, [19]

⁶³ beispielsweise „*Authorisation ... of Medicinal Products for Human Use*“, Titel II, [19]

⁶⁴ Art.12, Abs.1, [19]

- das Nutzen-Risiko-Verhältnis „als günstig betrachtet“ werden kann⁶⁵ [18].

Die Kriterien für diese Schlussfolgerungen geben die Rechtsgrundlagen nicht vor, sondern bleibt der Entwicklung, Abstimmung und Vorgabe in Leitfäden durch die Behörden vorbehalten (Eudralex), die aber wenig strukturiert und für Außenstehende nicht nachvollziehbar sind.

6.2.4.1 Stoffbezogene Ausschlusskriterien

Gefährliche Eigenschaften eines Stoffs oder Gemisches, die vor Bewertungsbeginn zum Ausschluss führen, gibt es bei Arzneimitteln nicht.

6.2.4.2 Risikobewertung von Arzneimitteln

Im Arzneimittelbereich wurde der Begriff „Risiko“ erst 2001 im Gemeinschaftskodex [17] eingeführt. Formuliert wird er zwar als mit „der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko“⁶⁶, verstanden aber als mangelnde Reinheit bzw. Wirksamkeit („Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder der Öffentlichkeit“), wie sie bei Fälschungen vorkommt. Darüber hinaus führt der Kodex einleitend aus, dass das Risiko immer im Verhältnis zum Nutzen betrachtet werden soll: „Die Begriffe Schädlichkeit und therapeutische Wirksamkeit können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung ... Aus ... dem Antrag auf Genehmigung ... muss hervorgehen, dass die Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potenziellen Risiken“⁶⁷. Vorgaben zur Ableitung des Risikos enthalten die Rechtsgrundlagen nicht. Solche Standards müssen daher in gemeinschaftlich erstellten Leitfäden festgelegt werden, die im Rahmen dieser Arbeit aber nicht ausgewertet wurden (s. Kap. 5.2.3).

Der Begriff ‚Exposition‘ wird nur

- im Rahmen der Marktüberwachung nach der Zulassung (sog. Pharmakovigilanz) „in Verbindung mit beruflicher Exposition“ sowie
- synonym für die beabsichtigte Dosierung („Expositionen im absehbaren therapeutischen Bereich“) verwendet [18],

⁶⁵ Art.26, Abs.1, Lit.a, [17]

⁶⁶ Art.1, Nr.28 [17]

⁶⁷ Erwägungsgrund 7, Gemeinschaftskodex [18]

nicht aber im Zusammenhang mit gegebenenfalls unbeabsichtigter relevanter Exposition. Unwillkürlicher Kontakt des Patienten, beruflichen Verwenders oder der allgemeinen Öffentlichkeit mit dem Wirkstoff auch über weitere Aufnahmepfade (oral, dermal, inhalativ, parenteral) sind in den Rechtsgrundlagen nicht thematisiert.

Daten zum Vermarktungs- und Verschreibungsvolumen des Arzneimittels muss der Hersteller erst nach der Zulassung und auf Anforderung liefern⁶⁸. Der Begriff „Risiko“ wird nur im Rahmen des Begriffs ‚Nutzen-Risiko-Verhältnis‘⁶⁹ verwendet [19].

6.2.4.2.1 Grundsätze der vorklinischen Berichte

Im AM-Verfahren werden die toxikologischen Studien als „*vorklinisch*“ bezeichnet, da das Zulassungsverfahren anschließend „*klinische*“ Studien am Menschen umfasst. In Anhang I der Arznei-RL, „*toxikologisch-pharmakologische ... Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln*“, sind folgende Aufgaben genannt⁷⁰:

- eine Erörterung der Prüfstrategie,
- die Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei beabsichtigter klinischer Verwendung beim Menschen (Abs.1, Nr.4.2 [18]).
- die Beurteilung der Verunreinigungen und Abbauprodukte,
- eine kritische Einschätzung der Bewertung des Arzneimittels.

Die „*toxischen Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen ... auftreten können ... müssen im Verhältnis zur ... Erkrankung bewertet werden*“⁷¹ [18], d. h. das Risiko soll im Verhältnis zum Nutzen bewertet werden. Zur Vorgehensweise oder Standards bei der Bewertung machen die Rechtsgrundlagen keine Vorgaben. Die Datenanforderungen finden sich im „*Gemeinschaftskodex*“⁷² [18], auf den auch die Arznei-VO verweist⁷³ [19][18].

6.2.4.2.2 Toxikologische Datenanforderungen

Der Antrag muss die Zusammensetzung des Arzneimittels (qualitativ und quantitativ) sowie die Ergebnisse der „*vorklinischen*“ (d. h. toxikologischen und pharmakologischen)

⁶⁸ Art.13, Abs.4, [19]

⁶⁹ Art.1, Nr.28a, und Art. 14, Abs. 2 [19]

⁷⁰ Anhang I, Modul 2 (Zusammenfassungen): „Grundsätze und Anforderungen“, „präklinischen Übersicht“ (2.4) der Arznei-RL [17]

⁷¹ Abs.1, Nr.4.2 [18]

⁷² Art. 8, Abs.3 [17]

⁷³ Art.6, Abs.1, [19] in Verbindung mit Art.8, Abs.3 und Anhang I, Teil I, „Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln“ [18]

Versuche⁷⁴ enthalten, die von Sachverständigen, die über die fachlichen oder beruflichen Qualifikationen verfügen, erstellt wurden⁷⁵. Dieser ist in fünf Module unterteilt. Modul 4 unterscheidet verbindliche, an Umstände geknüpfte und empfohlene Untersuchungen:

verbindlich:	<ul style="list-style-type: none">• akute Toxizität („Prüfung der Einzeldosis-Toxizität“) und• Gentoxizität („für jeden neuen Wirkstoff verbindlich“),• Reproduktions- und Entwicklungstoxizität („Beeinträchtigung der ... Fortpflanzungsfunktionen sowie von Schäden für die Nachkommen“),• Sensibilisierendes Potenzial bei auf die Haut aufgetragenen Stoffen: mindestens ein Test⁷⁶.
bedingt:	<ul style="list-style-type: none">• Karzinogenität:<ul style="list-style-type: none">– „gefordert, wenn das Arzneimittel über einen längeren Zeitraum ... verwendet wird.“– „empfohlen, falls ... Besorgnis wegen ihres karzinogenen Potenzials besteht, beispielsweise aufgrund von ... ähnlicher Struktur“.• Lokale Verträglichkeit:<ul style="list-style-type: none">– „Die ... Versuche zur lokalen Verträglichkeit (Auswahl der Arten, Dauer, Verabreichungshäufigkeit und -weg, Dosierung) richtet sich nach ... den vorgeschlagenen Verabreichungsbedingungen“
empfohlen:	<ul style="list-style-type: none">• Mehrmalige Verabreichung: „wünschenswert, dass<ul style="list-style-type: none">– eine Kurzzeitprüfung (zwei bis vier Wochen lang) und– eine Langzeitprüfung durchgeführt werden.“• „Reproduktions- und Entwicklungstoxizität: ... Je nach ... Anwendung des Arzneimittels können zusätzliche Studien über die Entwicklung bei Verabreichung des Arzneimittels an die Nachkommenschaft gerechtfertigt sein“ [18].

Die Methoden zur Versuchsdurchführung sind in den „Common Technical Documents“ (CTD), Modul 4, der ‘International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use’ (ICH) vorgegeben [66].

6.2.4.2.3 Verwendungsspezifische Datenanforderungen

Als Verwender werden im Rahmen der Zulassung für das Inverkehrbringen von AM ausschließlich Verbraucher betrachtet. Expositionsrelevant sind die folgenden Datenanforderungen:

⁷⁴ Art.8, Abs.3, Lit.c, f und i, [18]

⁷⁵ Art.12, Abs.1, in Verbindung mit Anhang I, [18]

⁷⁶ Abschnitt 4.2.3 des Anhang I, [18]

- Zusammensetzung nach Art und Menge aller Bestandteile,
- Dosierung, Darreichungsform, Art und Form der Anwendung⁷⁷ [18].

Die Unbedenklichkeit soll bei beabsichtigter klinischer Verwendung⁷⁸ (bzw. bei „*Expositionen im absehbaren therapeutischen Bereich*“, Art.1, Nr.28 [18]) nachgewiesen werden. Damit ist die „*Exposition*“ ein Synonym für „*Dosierung*“, insbes. weil unklar bleibt, ob sie gegebenenfalls die Absorptionsrate einbezieht und möglicherweise die körperlinterne Dosis meinen könnte.

6.2.4.3 Nutzenabwägung bei der Arzneimittelzulassung

Den Begriff „*Nutzen*“ definieren die europäischen AM-Rechtsgrundlagen nur im Verhältnis zu „*Risiko*“ als „*Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko*“ „*im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels*“⁷⁹ [18]. Zwar gehört eine „*Nutzen-Risiko-Bewertung anhand der Ergebnisse der klinischen Studien*“, zu den „*Standardanforderungen an einen Zulassungsantrag*“⁸⁰, wobei aber im untersuchten Regelwerk nicht vorgegeben ist, wie diese durchzuführen, beispielsweise ob diese qualitativ oder quantitativ herzuführen bzw. zu begründen, ist. Die Standards für die „*Nutzen/Risiko-Abwägung (NRA)*“ muss daher durch die Bewertungsbehörden und sonstige Sachverständige in gemeinschaftlich erstellten Leitfäden festgelegt werden (s. Kap. 5.2.3), die allerdings nicht rechtsverbindlich sind [132].

⁷⁷ Art.8, Abs.3, Lit.c und f, Gemeinschaftskodex [18]

⁷⁸ Anhang I, Modul 2, Abs.1, Nr.4.2, [18]

⁷⁹ Art.1, Nr.28a in Verbindung mit Nr.28, Gemeinschaftskodex

⁸⁰ Anhang I, Teil 1, Nr.2.5, Gemeinschaftskodex

6.3 Lebensmittelzusatzstoffe (LMZ)

Ein zweiter wichtiger Bereich, in dem chemische Stoffe verwendet werden, ist die Lebensmittelverarbeitung. Im Rahmen dieser Arbeit werden schwerpunktmäßig die Konservierungsstoffe betrachtet, da sie – wie die Antiinfektiva bei den AM, die Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte – gegen Mikroorganismen wirken sollen. Die anderen 25 „Funktionsklassen“⁸¹ werden am Rande mitbetrachtet.

6.3.1 LMZ-Geschichte

Seit Menschen Ackerbau betreiben und damit an einem Ort arbeitsteilig zusammenleben, muss zum einen die Ernährung sichergestellt, die Bevölkerung aber auch vor Wucher und Betrug geschützt werden. *„Die ältesten lebensmittelrechtlichen Quellen sind ... aus dem Codex Hammurapi, der ... Strafen für Lebensmittelfälschung und Maße und Gewichte“* festlegte, bekannt. Hammurapi war von 1792 bis 1750 v. Chr. König von Babylon. [133]. Speisesalz (Natriumchlorid) und Rauch wurden schon seit der Frühzeit zur Haltbarmachung von Lebensmitteln verwendet. Die alten Ägypter verwendeten auch Essig, Öl und Honig [134].

„Die Anfänge eines deutschen Lebensmittelrechts lassen sich bis in das 11. Jahrhundert zurückverfolgen, als die ... Städte entstanden. ... So beschlossen beispielsweise die Städte Köln und Straßburg ... die gemeinsame Bekämpfung der Weinpantecherei“ [133]. *„Pökeln“* geht auf den Niederländer Gillis Beukel zurück († 1397), wobei nicht sicher ist, ob er schon Nitrat (oder nur Natriumchlorid) verwendete. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts kamen Ameisen-, Salicyl- und Benzoessäure hinzu [134]. Das Reinheitsgebot für deutsches Bier geht auf ein 1516 in Ingolstadt verfügtes Landrecht zurück, das u.a. *„das Volk vor ‚berauschenden Zugaben‘ wie Bilsenkraut oder Schlafmohn“* [135], aber auch vor Farb- und Aromastoffen sowie Schaumstabilisatoren bewahren sollte.

Die *„Lebensmittelverfälschung verstärkte sich in den siebziger Jahren (des 19. Jahrhunderts), verursacht durch die Industrialisierung, die zur steigenden Abhängigkeit vieler Menschen vom Handel sowie ... zur zunehmenden Kaufkraft und Mehrverbrauchs an Lebensmitteln ... führte“* [133]. Beispiele waren *„Verfälschungen von Mehl durch Gips, Schwerspat, Kreide, Magnesia und Mineralien, durch Pikrinsäure anstelle von Eigelb in Teigwaren, durch Arsen in Stärkezucker, durch Kleister, Kreide, Gips und sogar Seifenlö-*

⁸¹ Anhang I, [17]: Süßungsmittel, Farbstoffe, Antioxidationsmittel, Trägerstoffe, Säuerungsmittel, Säureregulatoren, Trennmittel, Schaumverhüter, Füllstoffe, Emulgatoren, Schmelzsalze, Festigungsmittel, Geschmacksverstärker, Schaummittel, Geliermittel, Überzugmittel, Feuchthaltemittel, Modifizierte Stärken, Packgase, Treibgase, Backtriebmittel, Komplexbildner, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Mehlbehandlungsmittel

„*sung in Milch*“ in Deutschland [134]. Deshalb „*erließ die deutsche Reichsregierung ... 1879 das erste reichseinheitliche Nahrungsmittelgesetz, dessen Durchführung den Einzelstaaten zufiel. Fortschritte ... lagen ... (u.a.) im Ergreifen von Präventivmaßnahmen in Form der vorbeugenden Kontrolle. ... Die Schwierigkeiten lagen vor allem in:*

- der Unsicherheit der Untersuchungsmethoden,
- dem Mangel an gut ausgebildeten Chemikern ... sowie
- der Unterscheidung zwischen erlaubten Zusätzen und Verfälschungen ...
- (mangelnden) Kenntnissen über die Zusammensetzung der Lebensmittel ...

Die Entwicklung der Chemie und Ernährungslehre ... ermöglichte die Entstehung der Lebensmittelchemie, die eng mit dem Beginn der Lebensmittelüberwachung verbunden war. Joseph König ... (veröffentlichte sein Werk) ‚Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel‘ ... von 1879 bis 1923 ... mit schließlich sieben umfangreichen Bänden“ [133]. Bayerische Chemiker legten 1885 einheitliche Untersuchungsmethoden und Beurteilungskriterien fest. Ergänzungsgesetze für spezielle Produktgruppen wurden 1887 für Farbstoffe, blei- und zinkhaltige Gegenstände, 1889 für Süßstoffe und 1892 für Wein erlassen. 1894 wurde die erste reichseinheitliche Prüfungsordnung für Lebensmittelchemiker erlassen. Der 1901 gegründete ‚Bund Deutscher Nahrungsmittelfabrikanten und -händler‘ erstellte 1905 mit dem ‚Deutschen Nahrungsmittelbuch‘ eigene Qualitätsnormen. Daraufhin arbeitete der Reichsgesundheitsrat zusammen mit den Interessengruppen Entwürfe zu entsprechenden Verordnungen aus, die 1912 und 1915 veröffentlicht wurden, aber nicht rechtsverbindlich waren. 1905 wurde in Preussen die regelmäßige Lebensmittelüberwachung eingeführt. „*Die ... Abnahme ... der Beanstandungen an den in den ersten zehn Jahren von der Lebensmitteluntersuchungsanstalt in Münster durchgeführten Analysen um über 30 Prozentpunkte spricht für den Erfolg der Lebensmittelüberwachung. Die Folge der im (1. Welt-) Krieg ... durch den Personalmangel, die Lebensmittelknappheit sowie finanzielle Probleme bedingten Einschränkung der Kontrolle ... bestand im Anstieg der Beanstandungen im Jahre 1923.*“ 1927 wurde das Nahrungsmittelgesetz durch das neue Lebensmittelgesetz abgelöst.

1958 plante die deutsche Bundesregierung ein Lebensmittelgesetz, das „*von vornherein alle Zusatzstoffe verbietet und nur Ausnahmen zuläßt*“, d. h. mindestens ein Anmelde- bzw. Registrierverfahren [136]. Dem kam die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) 1962 mit der Farbstoffpositivliste der Richtlinie Nr. 62/2645/EWG [137] zuvor, die aber noch keine Höchstmengenbegrenzung und sonstige Verwendungsbedingungen enthielt. Wie Abbildung 10 zeigt, wurde sie in den folgenden Jahren um Vorgaben für

weitere Richtlinien mit LMZ-Klassen-spezifischen Positivlisten ergänzt, beispielsweise für Konservierungsstoffe [138].

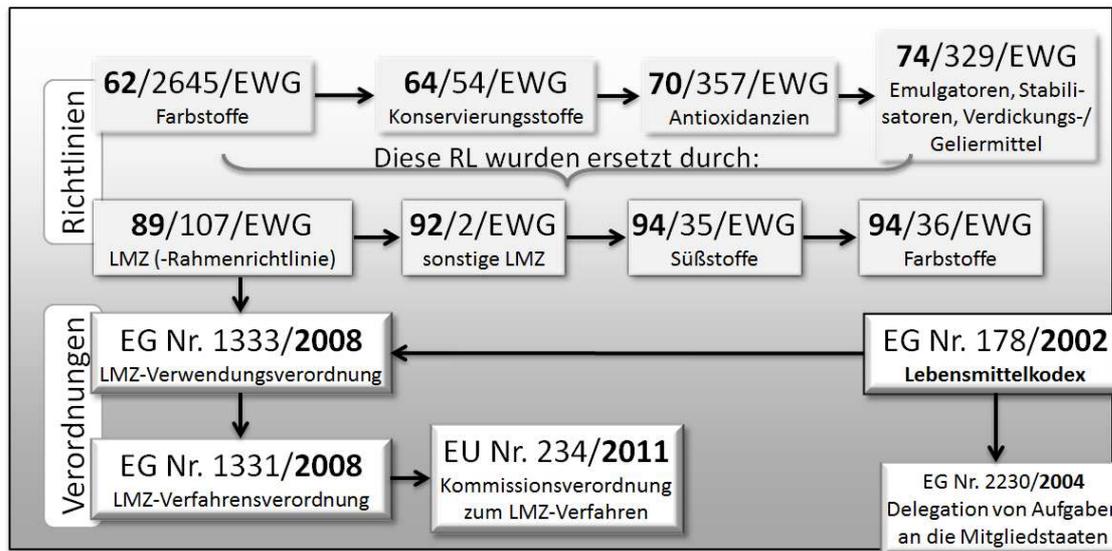


Abbildung 10: Entwicklung der europäischen LMZ-Richtlinien und -Verordnungen (fett gedruckte Zahlen geben das Entstehungsjahr an, RL = Richtlinie, VO = Verordnung)

1987 veröffentlichte das IPCS seine ‚Prinzipien für die Sicherheitsbewertung von LMZ und Schadstoffen in Lebensmitteln‘ (EHC 70) [139]. Im Anschluss wurden die vorgenannten LMZ-Richtlinien durch die Richtlinie 89/107/EWG „zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Zusatzstoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen“ sowie durch die nachfolgenden, ergänzenden Richtlinien für Süßstoffe, Farbstoffe und sonstige LMZ ersetzt (s. Abbildung 10). Hierin wird den Mitgliedstaaten die vorläufige „Zulassung“ neuer LMZ für zwei Jahre erlaubt. Für eine generelle Zulassung musste damals der Mitgliedstaat (nicht der Hersteller) einen Antrag einreichen, der den Vorgaben von Anhang II entspricht⁸². Diese forderten nun ‚geeignete toxikologische Untersuchungen und eine geeignete toxikologische Beurteilung‘, allerdings ohne die toxikologischen Endpunkte zu nennen (beispielsweise akute Toxizität, Kanzerogenität). Expositionsseitig mussten die Lebensmittel, in denen sie verwendet werden, aufgeführt und die Dosis begrenzt werden. Alle vorliegenden „Bewertungen auf der Basis des täglichen Konsums“ sollten berücksichtigt werden⁸³ [140]. Neue Untersuchungen durchzuführen, verlangte die Richtlinie aber nicht.

Im Jahr 2002 wurde das europäische Lebensmittelrecht mit dem sogenannten ‚Lebensmittelkodex‘, der Verordnung „zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmit-

⁸² Art.2, Abs.3, RL 89/107/EWG („allgemeine Kriterien“) in Verbindung mit Art.5, Abs.3, Richtlinie 89/107/EWG

⁸³ Anh.II, RL 89/197/EWG [140]

telsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit“ [15] neu geordnet. Der Kodex stellt „*einheitliche Grundsätze*“ für das gesamte Lebensmittelrecht auf⁸⁴. Auf ihm basieren die LMZ-spezifischen Verordnungen (EG):

- Nr. 1331/2008, die „*ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe*“ (LMZ-Verfahrensverordnung) installiert [16], und
- Nr. 1333/2008, die die „*Bedingungen für die Verwendung von Zusatzstoffen in Lebensmitteln*“ (LMZ-Verwendungsverordnung) festlegt⁸⁵ [17].

Im Folgenden wird das Zulassungsverfahren gemäß den aktuellen Rechtsgrundlagen (EG-Verordnungen) betrachtet.

6.3.2 Charakterisierung des aktuellen LMZ-Rechtsbereichs

Ein Lebensmittelzusatzstoff (LMZ) ist definiert als „*ein Stoff ..., der ... aus technologischen Gründen ... zugesetzt wird, wodurch er ... zu einem Bestandteil*“⁸⁶ des Lebensmittels und mit verzehrt wird. Die ‚*technologischen Gründe*‘ die 26 „*Funktionsklassen*“⁸¹. Nicht zu den LMZ zählen gemäß der LMZ-Verordnung Vitamine, Mineralstoffe, Aromen, Enzyme, Zucker, Stärke, Pektin u.ä. sowie technisch unvermeidbare Rückstände⁸⁷ [17]. Eine biologisch schädigende Wirkung ist nur für Konservierungsstoffe, die „*vor den schädlichen Auswirkungen von Mikroorganismen schützen, und/oder vor dem Wachstum pathogener Mikroorganismen schützen*“, vorgesehen. Allerdings wird auch von diesen Stoffen verlangt, dass sie für den Menschen weitestgehend ungefährlich sind.

Das LMZ-Zulassungsverfahren betrifft Einzelstoffe (keine Gemische⁸⁸ [34]). Die erstmalige Prüfung der vor der ersten Regulierung bereits verwendeten LMZ (Altstoffe) ist abgeschlossen. Die Anzahl der zulässigen LMZ beträgt derzeit 386⁸⁹ [17][141]. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über einige Eckpunkte und Charakteristika des Rechtsbereichs, die im entsprechenden Kapitel der anderen vier Verfahren ebenfalls verwendet wird und der Vergleichbarkeit dient (s. Kap. 5.2). Zeile 1 betrachtet den Zulassungsgegenstand, das heißt im Fall der LMZ die isolierten Stoffe (keine Gemische bzw. Lebensmitteln mit diesen LMZ). Zeile 2 betrachtet, ob die Stoffe bestimmungsgemäß biologisch schädlich oder unschädlich sein sollen, usw.

⁸⁴ Art. 1 und 5, Abs.1 und 2, LM-Kodex [15]

⁸⁵ Art. 1, Lit.b, Verwendungsverordnung [17]

⁸⁶ Art. 3, Abs. 2, Lit.a, [17].

⁸⁷ Art.2 und 3, [17]

⁸⁸ Gemische sind definiert in Artikel 2, Nr.8, Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP),

⁸⁹ Anhang II, Teil B, [17],[141]

Tabelle 8: Charakteristika des LMZ-Zulassungsverfahrens

	Lebensmittelzusatzstoffe (LMZ)		
1. Primärer Zulassungsgegenstand ⁹⁰ :	<input checked="" type="checkbox"/> chemische Stoffe	<input type="checkbox"/> Produkte (Gemische)	<input type="checkbox"/> Erzeugnisse
	<input checked="" type="checkbox"/> Mikroorganismen		<input type="checkbox"/> behandelte Waren
	<input type="checkbox"/> biologisch / -technologisches Material		
2. Biologische Schädlichkeit:	<input type="checkbox"/> Verwendungszweck	<input type="checkbox"/> als Nebenwirkung möglich	<input checked="" type="checkbox"/> weitgehend ausgeschlossen
3. Avisiertes Schutzniveau	Beitrag „zu einem hohen Schutzniveau für die Gesundheit der Menschen und einem hohen Niveau des Schutzes der Verbraucher einschließlich des Schutzes der Verbraucherinteressen“ ⁹¹		
4. Bewertungsbereiche des Zulassungsverfahrens:	<input checked="" type="checkbox"/> Stoffidentität	<input checked="" type="checkbox"/> Risiko	
	<input type="checkbox"/> Wirksamkeit	<input checked="" type="checkbox"/> Nutzen	
5. Darreichungsform:	möglichst Reinstoff, gegebenenfalls Stabilisatoren o.ä.; meist Feststoff		
6. Exponierte (betrachtet):	Verbraucher (Stoff- und Lebensmittelhersteller sowie berufliche Verwender, beispielsweise Gastronomen, werden nicht betrachtet)		
7. Expositionspfad:	oral (Lebensmittel)		
8. Dauer der Erstzulassung:	unbefristet, kann aber neu bewertet werden		
9. Frist für die Behörden zur Bewertung (Bewert.frist):	9 Monate		
10. Zulassungsgegenstand:	Inverkehrbringen		
11. Anzahl der derzeit geregelten Einheiten (Stoffe):	386 Stoffe [17][141]		
12. zuständige EU-Behörde	EFSA, European Food Safety Agency ⁹²		
13. zuständige deutsche Behörde	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)		
14. zuständige Generaldirektion der EU-Kommission	GD Gesundheit & Lebensmittelsicherheit (Santé), Untergruppe Lebensmittel (Food)		

Die zu bewertenden Bereiche (s. Kap. 5.1) im Rahmen des LMZ-Verfahrens sind ‚Risiko‘ und ‚Nutzen‘ des Stoffs, das heißt der Vorteil für den Verbraucher, während die Wirksamkeit, beispielsweise die antimikrobielle Wirkung von Konservierungsstoffen, nicht nachgewiesen werden muss.

Zu den LMZ gehören auch 41 Konservierungsstoffe (E-Nummern 200-297), die den Verderb und die Übertragung lebensmittelbedingter Krankheiten verhindern sollen, da mehr als 200 mikrobielle Krankheitserreger durch Lebensmittel übertragen werden, bei-

⁹⁰ Im Rahmen dieser Arbeit werden nur chemische Stoffe und Gemische betrachtet.

⁹¹ Art.1, Abs.1, LMZ-Verfahrensverordnung [16]

⁹² Art.22, Abs.1, [12]

spielsweise *Escherichia coli*, *Salmonellen (enterica oder bongori)*, *Clostridium (perfringens oder botulinum)*, *Staphylococcus aureus* oder *Bacillus cereus*.

6.3.3 Verfahrensablauf bei LMZ

Die „Modalitäten der Prüfung der Zulässigkeit des Antrags“ werden von der Kommission festgelegt⁹³ [16]. Der Verfahrensablauf ist in der Kommissionsverordnung (EU) Nr. 234/2011 „über ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe“ beschrieben [23].

Das Verfahren ist einteilig (d. h. es betrifft nur die Stoffe selbst, während Lebensmittel mit diesen Stoffen keiner Regulierung unterliegen). Abbildung 11 stellt den einfachen, grundsätzlichen Aufbau des LMZ-Zulassungsverfahrens in einer Art dar, die die Vergleichbarkeit mit den anderen vier Zulassungsverfahren ermöglicht. Sie zeigt, dass es bei LMZ nur die EU-gemeinsame Zulassung (kein nationales Verfahren) sowie keine alternativen oder zusätzlichen Verfahren gibt (beispielsweise für risikoreichere oder risikoärmere Stoffe).

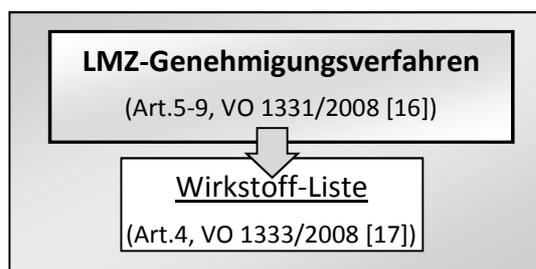


Abbildung 11: Überblick über den Aufbau des LMZ-Zulassungsverfahrens
(Darstellung analog der anderen Verfahren)

Der Antrag für einen LMZ ist von einem Mitgliedstaat oder einer „betroffenen Person“⁹⁴ an die europäische Kommission zu richten⁹⁵. Diese ersucht die europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA (European Food Safety Agency) um ein Gutachten⁹⁶ und macht die Unterlagen allen Mitgliedstaaten zugänglich⁹⁷. In Anhang 10.6.2 sind die weiteren Verfahrensschritte tabellarisch einschließlich der Quellen aufgelistet. Grundsätzlich handelt es sich dabei um die:

- Gutachtenerstellung der EFSA innerhalb von neun Monaten [16],

⁹³ Art.9, Abs.1, Lit.b, [16]

⁹⁴ Art.3, Abs.1, Verfahrensverordnung [16]

⁹⁵ Art.3, Abs.1, [16]

⁹⁶ Art.3, Abs.2, und Art.4, Abs.1, Lit.b, [16]

⁹⁷ Art.4, Abs.1, [16]

- Übersendung an Kommission, Antragsteller und Mitgliedstaaten sowie öffentliche Kommentierung [15],
- Entscheidung der EU-Kommission (per Verordnung), die dazu einen „*Ständigen Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit*“ gebildet hat⁹⁸ [17] und aufgrund gesellschaftlicher oder politischer Aspekte vom wissenschaftlichen Gutachten abweichen kann⁹⁹.

Bei positiver Entscheidung wird der Stoff in die Positivliste¹⁰⁰ aufgenommen. Die Anzahl der zeitgleich zu bewertenden Anträge ist nicht begrenzt.

6.3.4 Bedingungen für die LMZ-Zulassung

LMZ müssen für die Verbraucher Vorteile bringen und daher die folgenden grundsätzlichen Eigenschaften nachweisen:

- gesundheitliche Unbedenklichkeit,
- Abwesenheit eines irreführenden Eindrucks (beispielsweise Täuschung über die Qualität),
- technische Notwendigkeit und Alternativlosigkeit
 - als Zutaten für besondere Ernährungswünsche oder
 - zur Erhaltung der ernährungsphysiologischen Qualität oder Stabilität eines Lebensmittels einschließlich der organoleptischen Eigenschaften,
 - als Hilfsstoff bei Herstellung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Verpackung, Transport oder Lagerung von Lebensmitteln¹⁰¹.

6.3.4.1 Stoffbezogene Ausschlusskriterien

Bei Lebensmittelbestandteilen läge es nahe, Stoffe mit besonders gefährlichen Eigenschaften¹⁰² auszuschließen. Aber solche auf Gefahreigenschaften der Stoffe basierenden Ausschlusskriterien sind im Lebensmittelkodex [15] und in den vorgenannten Verfahrens- und Verwendungs-Verordnungen [16][17] nicht definiert.

⁹⁸ Standing Committee on the Food Chain and Animal Health (SCFCAH), Art.14, [16] und Art.28, Abs.1, [17]

⁹⁹ Art.7, Abs.3, [16]

¹⁰⁰ Art. 4 [17]

¹⁰¹ Art.6, Verwendungsverordnung [17]

¹⁰² Art.3, [34]

6.3.4.2 Risikobewertung von LMZ

Der Lebensmittelkodex [15] beinhaltet eine Definition der Begriffe ‚Risiko‘ und ‚Gefahr‘ sowie ‚Risikomanagement‘ und ‚Risikokommunikation‘, jedoch nicht der ‚Risikobewertung‘. Danach ist ‚Risiko‘ *„eine Funktion der Wahrscheinlichkeit einer die Gesundheit beeinträchtigenden Wirkung und der Schwere dieser Wirkung als Folge der Realisierung einer Gefahr.“* ‚Gefahr‘ ist *„ein biologisches, chemisches oder physikalisches Agens in einem Lebensmittel oder Futtermittel oder ein Zustand eines Lebensmittels oder Futtermittels, der eine Gesundheitsbeeinträchtigung verursachen kann“*¹⁰³ [15].

6.3.4.2.1 Risikobewertung auf Basis des Kodexes

Die Risikobewertung, d. h. die Abschätzung der Exposition bei definierter Verwendung und ihr Abgleich mit einem gesundheitsbasierten Beurteilungsmaßstab, wurde bei den LMZ sukzessiv eingeführt. Die erste Richtlinie Nr. 62/2645/EWG [137] enthielt noch keine Höchstmengenbegrenzung und somit auch keine Notwendigkeit zur Expositions- und Risikobewertung. Die Folgerichtlinie 89/107/EWG forderte zwar ‚geeignete toxikologische Untersuchungen und eine geeignete toxikologische Beurteilung‘, verwendete die Begriffe *„Exposition“* und *„Risiko“* aber noch nicht (Anh.II, Nr.3, [140]). Erst der 2002 erlassene Lebensmittelkodex, auf die sich die LMZ-Verordnungen anschließend beziehen [16][17], definiert *„Risiko“*, *„Risikobewertung“* und *„Gefahr“*¹⁰⁴ und verknüpft sie mit der Exposition¹⁰⁵. Der Lebensmittelkodex fordert eine Risikoanalyse¹⁰⁶, die *„aus ... Risikobewertung, Risikomanagement und Risikokommunikation“* besteht¹⁰⁷. Die Risikobewertung¹⁰⁸ wird – in Übereinstimmung mit den Definitionen von IPCS und OECD (s. Kap. 5.2.1) – definiert als bestehend aus *„den vier Stufen*

- *Gefahrenidentifizierung und Gefahrenbeschreibung,*
- *Expositionsabschätzung und*
- *Risikobeschreibung“*¹⁰⁹ [15].

Vorgaben, wie diese Stufen durchzuführen sind, enthalten die Rechtsgrundlagen nicht.

¹⁰³ Art. 3, Nr. 9 und 14, [15]

¹⁰⁴ Art. 3, Nr. 9, 11, 14 [15]

¹⁰⁵ Art. 3, Nr. 11 sowie Art. 33, Abs. 1, Lit. a [15]

¹⁰⁶ Art. 6, Abs. 1, [15]

¹⁰⁷ Art. 3, Nr. 10, [15]

¹⁰⁸ Art. 6, Abs. 2, [15]

¹⁰⁹ Art. 3, Nr. 11, [15]

Auch das Vorsorgeprinzip, d. h. „*vorläufige Risikomanagementmaßnahmen*“, kann bei konkretem Verdacht auf gesundheitsschädliche Wirkungen, aber unzureichender Datenlage, angewendet werden, bis weitere wissenschaftliche Informationen vorliegen¹¹⁰. Diese Maßnahmen müssen aber „*verhältnismäßig sein*“ und innerhalb einer angemessenen Frist überprüft werden¹¹¹ [15].

6.3.4.2.2 Toxikologische Datenanforderungen

Die „*Informationen, die im Gutachten der Behörde enthalten sein müssen*“ werden im Lebensmittelkodex [15] und der LMZ-Verfahrensverordnung nicht vorgegeben, sondern sollen von der EU-Kommission auf Basis eines Vorschlags der EFSA festgelegt werden¹¹² [16]. Dies hat die EU-Kommission mit der LMZ-Verordnung (EU) Nr. 234/2011 [23] umgesetzt. Darin fordert sie als „*Daten für die Risikobewertung*“ insbesondere:

- „a) *Toxikokinetik,*
- b) *subchronische Toxizität*
- c) *Genotoxizität,*
- d) *chronische Toxizität/Karzinogenität,*
- e) *Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.*“¹¹³ [23].

Bis 2010 gab es hinsichtlich „*der Prüfanforderungen ... für Lebensmittelzusatzstoffe keine zwingend vorgeschriebene Regelung. Allerdings ... (gab) es dazu Empfehlungen verschiedener Expertengremien, beispielsweise von JECFA ..., der US Food and Drug Administration ... und dem SCF*“ [142]. Der Leitfaden der EFSA verweist hinsichtlich der Untersuchungsmethoden auf ‚Testleitfäden der OECD oder der Ratsverordnung Nr. 440/2008‘ [65][143]¹¹⁴. „*Toxikologische Untersuchungen sind in Einrichtungen durchzuführen, die den Anforderungen der Richtlinie 2004/10/EG genügen ... (OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis, GLP)*“ [23]¹¹⁵.

6.3.4.2.3 Verwendungsspezifische Datenanforderungen

Als Verwender werden bei LMZ ausschließlich Verbraucher betrachtet. Die Kommissionsverordnung [23] fordert die „*Berücksichtigung der bekannten oder wahrscheinlichen*

¹¹⁰ Art. 7, Abs. 1 [15]

¹¹¹ Art. 7, Abs. 2 [15]

¹¹² Art. 9, Abs. 1, Lit. c, und Abs. 2 [16]

¹¹³ Art. 6, Abs. 1, Lit. i, und Abs. 2 [23]

¹¹⁴ „test guidelines ... described in OECD test guidelines (OECD TG) or in Council Regulation (EC) No 440/2008“

¹¹⁵ Art. 5, Abs. 7 [23]

*Exposition des Menschen*¹¹⁶ und die „*Bewertung der ernährungsbedingten Exposition*“¹¹⁷. Dafür sind „*vorgeschlagene übliche und maximale Verwendungsmengen in den ... Lebensmittelkategorien*“ zu übermitteln¹¹⁸. Wie der Antragsteller diese Daten generiert, gibt die Verordnung nicht vor. Die Mitgliedstaaten sind zur Überwachung von ‚Verbrauch und Verwendung‘ verpflichtet¹¹⁹ [17]. Die EFSA hat daraufhin eine ‚Europäische Datenbank über den Lebensmittelverzehr‘ (Comprehensive European Food Consumption Database) [144] und ein ‚LMZ-Aufnahme-Modell‘ (Food Additives Intake Model, FAIM) [145] entwickelt. Ob die Risikobewertung anhand der üblichen oder der maximalen Verzehrsmengen erfolgen soll, geben die Rechtstexte nicht vor. Solche Standards müssen daher in gemeinschaftlich erstellten Leitfäden festgelegt werden (s. Kap. 5.2.3).

6.3.4.3 Nutzenabwägung bei der LMZ-Zulassung

Für LMZ muss die gesundheitliche Unbedenklichkeit, technische Notwendigkeit und Alternativlosigkeit sowie die Abwesenheit eines irreführenden Eindrucks belegt werden¹²⁰. Wie dies zu erfolgen hat, ist gegebenenfalls Gegenstand von untergesetzlichem Regelwerk (s. Kap. 5.2.3). Eine Risiko-Nutzen-Abwägung ist folglich nicht nötig.

¹¹⁶ Art. 5, Abs. 8, [23]

¹¹⁷ Art. 6, Abs. 1, Lit. h, [23]

¹¹⁸ Art. 6, Abs. 1, Lit. g, [23]

¹¹⁹ Art. 27, Abs. 1, LMZ-Verwendungsverordnung (EG) Nr. 1333/2008 [17]

¹²⁰ wie Fußnote 101

6.4 Pflanzenschutzmittel (PSM)

6.4.1 PSM-Geschichte

Die Sesshaftwerdung des Menschen begann vor etwa 10 000 Jahren östlich des Mittelmeers im heutigen Syrien, Iran, Irak und der Türkei. Ackerbau und Viehzucht, jahreszeitliche Schwankungen und Arbeitsteilung machten eine Vorratshaltung erforderlich, wobei die Vorräte vor Nagetieren, Insekten, Vögeln und Pilzen (beispielsweise Rost, Brand, Mehltau) geschützt werden mussten. Dies kann durch physikalische Maßnahmen wie trockene, kühle Aufbewahrung (Erfindung der Keramik) oder Vogelscheuchen, aber auch durch chemische Stoffe zur Saatgutbeizung mit Pflanzensäften (beispielsweise Lauch), Räucherung und Vergrämung sowie Lockstoffen und Kleberingen, beispielsweise aus Harzen und Kräutern, geschehen. Die desinfizierende und vertreibende Wirkung des Schwefeldioxids ist wahrscheinlich schon seit mehreren tausend Jahren bekannt, da der auffällig gelbe Feststoff ‚Schwefel‘, der vor allem an Vulkanen vorkommt, mit stechendem Geruch verbrennt. In Homers ‚Odyssee‘, die im 7. oder 8. Jrh. v. Chr. entstand, beauftragt Odysseus Eurykleia: *„bringe mir Feuer und fluchabwendenden Schwefel, dass ich den Saal durchräuchre“* [146], und in der ‚Ilias‘ räuchert Achill die Opferschale zunächst mit Schwefel aus¹²¹ [147]. Auch *„Pech“* und leichtflüchtige Kohlenwasserstoffgemische (Naphtha) kamen im Nahen Osten oberflächennah vor und wirken vergrämend (abschreckend).

Polizeirechtliche *„Regeln über den Umgang mit Giften ... finden sich bereits im Mittelalter. ... Der Handel wird in den Händen des Apothekerstandes zentralisiert ... (Die) sächsische Verordnung vom 16.11.1819 ... empfiehlt ... das Aufhängen von Blüten der Vogelkirsche oder von Erlenzweigen, ... das Ausstreuen von ... (Körnern), welche in der Lauge aus Eichenholzasche geweicht sind ... sowie von Blüten und Wurzeln des Königskerzenkrautes. Diese Verordnung verbietet dann aber nicht den Einsatz von Giften, sondern ... (schreibt vor,) daß Gifte gefärbt werden“* [148]. Ab 1867 wurden Schwermetallsalze im Kartoffel-, Obst- und Weinbau verwendet, beispielsweise Bleiarsenat, Kupfer(II)-Arsenitacetat (sog. Schweinfurter oder Pariser Grün)¹²² und Kalk-Kupfersulfatsuspension (sog. Bordeauxbrühe). Quecksilber wurde zur Saatgutbeizung eingesetzt. Das erste organische Schädlingsbekämpfungsmittel war das 1892 von Bayer eingeführte 4,6-Dinitro-ortho-Kresol (DNOC) [92]. *„Ihren Ausgangspunkt nimmt die Entwicklung für die heute bekann-*

¹²¹ Dies sind heute biozide Verwendungen, da sie dem Gesundheits- und nicht Pflanzenschutz dienen, aber da es diese Unterscheidung vor fast 3 000 Jahren nicht gab, sondern es Maßnahmen zur Ungezieferbekämpfung (bzw. bei nicht sichtbaren Mikroben zur Geisterbeschwörung o.ä.) waren, sind bereits in diesem Kapitel aufgeführt.

¹²² $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3 \text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$

ten Rechtsinstrumenten ... in der Bekämpfung der Reblaus. Das Gesetz ... vom 6. März 1875 ist zunächst nur ein Ermächtigungsgesetz. ... Wesentlich spezifischer sind die Regelungen, die das Gesetz betreffend die Bekämpfung der Reblaus vom 6. Juli 1904 trifft. Damit werden ... die zuständigen Behörden ermächtigt, eine ganze Reihe von Maßnahmen zu treffen, um kranke Pflanzen zu vernichten ... Damit wird der Einsatz von Pflanzenschutzmitteln ... staatlich gefordert“ [148]. „Bereits 1923 wurden ... der Entwurf eines Reichspflanzenschutzgesetzes und ... eines Gesetzes über die Prüfung chemischer Pflanzenschutzmittel beraten. ... In den Folgejahren entwickelte sich ein für die Firmen auf freiwilliger Grundlage beruhendes Prüfverfahren von Pflanzenschutzmitteln ... Die Firmen waren sehr an dem Prüfverfahren interessiert, weil die Praxis amtlich geprüfte Mittel bevorzugte. Die Landwirte konnten sicher sein, dass die Mittel wirksam und nicht phytotoxisch waren. ... Die Pflanzenschutzgesetzgebung ist zunächst nach ihrer Entstehungsgeschichte primär volkswirtschaftlich mit der Sicherung der Ernährung motiviert“ [149]. 1937 wurde in Deutschland das erste Pflanzenschutzgesetz verabschiedet, das die Aufgaben ordnet und den Reichsminister für Ernährung und Landwirtschaft ermächtigt, u.a. „den Handel mit Mitteln und Geräten für die Bekämpfung von Krankheiten oder Schädlingen (zu) regeln“, und neben dem u.a. „Verordnungen zur Abwehr des Kartoffelkäfers, ... Bekämpfung des Kartoffelkrebses (und) ... zur Schädlingsbekämpfung im Obstbau“ bestehen [150]. „Das Pflanzenschutzgesetz erstreckte sich nur auf den Schutz landwirtschaftlicher Kulturpflanzen. Die Abwehr schädigender Einflüsse auf Umwelt und Verbraucher fand noch keine Erwähnung“ [149]. In den 1940er Jahren wurden die ersten Organophosphorverbindungen und Phenoxyessigsäuren als Wirkstoffe entdeckt (beispielsweise 2,4-D und MCPA¹²³). 1952 begannen die Morde und Selbstmorde mit dem Wirkstoff E 605 (Parathion) [151]. „1953 (wurde) im Bereich der Honigbiene die freiwillige amtliche Prüfung von Pflanzenschutzmitteln auf Bienengefährlichkeit eingeführt. ... 1966 wurde die Rückstands-Höchstmengenverordnung erlassen. ... 1968 wurde ein neues Pflanzenschutzgesetz erlassen, das ... vorschreibt: ‚Pflanzenschutzmittel dürfen nur eingeführt oder in Verkehr gebracht werden, wenn sie ... zugelassen sind.‘ 1969 verursachte der PSM-Wirkstoff Endosulfan (Thiodan) das bis dahin größte Fischsterben im Rhein [152]. 1971 wurde die Verwendung von DDT (Dichlor-Diphenyl-Trichlorethan) aus Umweltschutzgründen verboten [149].

Auf europäischer Ebene begann die Regulierung der Pflanzenschutzmittel (PSM) Ende der 1970er Jahre. Abbildung 12 stellt die Entwicklung und Ablösung der Pflanzenschutzmittelrichtlinien (RL) und -verordnungen (VO) zusammengefasst dar.

¹²³ 2,4-Dichlorophenoxyessigsäure, 2-Methyl-4-chlorphenoxyessigsäure

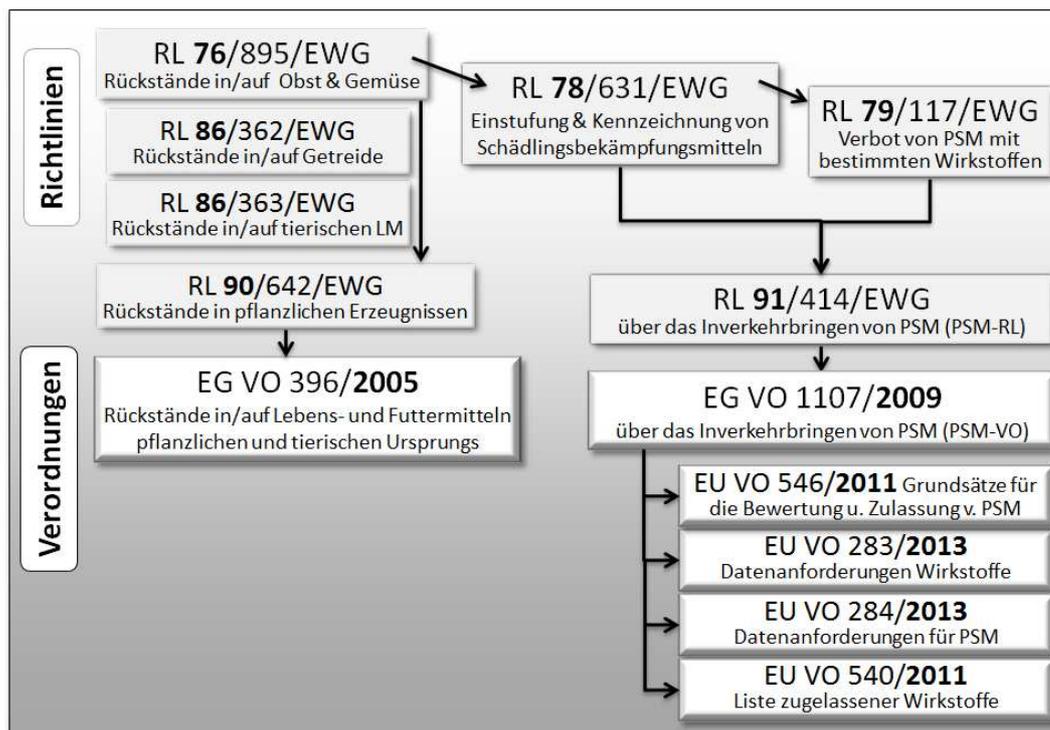


Abbildung 12: Entwicklung des europäischen Pflanzenschutzmittelrechts (fett gedruckte Zahlen in der Rechtsaktnummer geben das Entstehungsjahr an, RL = Richtlinie, VO = Verordnung)

Ab 1976 wurden europäische Rückstandshöchstmengen für Pflanzenschutzmittel in Lebensmitteln [153]-[156] festgesetzt, da „*Unterschiedlichkeiten in den ... Höchstgehalten an Rückständen ... Handelshemmnisse schaffen*“ können, wobei „*ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Bedürfnissen der Pflanzenerzeugung und den Erfordernissen des Schutzes der Gesundheit ... gefunden werden*“ sollte [153]. Sie wurden 2005 in der Verordnung über „*Höchstgehalte an Pestizidrückständen in oder auf Lebens- und Futtermitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs*“ zusammengefasst [157]. 1978 wurde die Gefahrstoffkennzeichnung von Schädlingsbekämpfungsmitteln harmonisiert, da nationale „*Unterschiede ... ein Handelshemmnis*“ darstellen [158], sowie Pflanzenschutzmittel mit Quecksilber- und persistenten Chlorwirkstoffen europaweit verboten [159].

Trotz gesetzlicher Regelungen verursachte der PSM-Wirkstoff Endrin 1982 ein Vogelsterben am Bodensee [160]. Seit Dezember 1985 „*macht sich Atrazin auch im bundesdeutschen Trinkwasser bemerkbar*“ [161].

1991 wurde ein europaweites Zulassungsverfahren eingeführt, da die ‚meisten Mitgliedstaaten unterschiedliche Zulassungsvorschriften haben, die Handelshemmnisse darstellen‘ [162]. Die PSM-Richtlinie verfügte in den Erwägungsgründen, dass der „*Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier sowie der Umwelt ... gegenüber dem Ziel der Produktionsverbesserung bei der Pflanzenerzeugung vorrangig*“ ist. Dies wurde in der PSM-

Verordnung, die die Richtlinie 2009 ablöste – Verordnung (EG) 1107/2009, nachfolgend „PSM-VO“ genannt [20] – beibehalten: „*Inbesondere sollte bei Erteilung einer Zulassung für Pflanzenschutzmittel das Ziel, die Gesundheit von Mensch und Tier sowie die Umwelt zu schützen, Vorrang haben vor dem Ziel, die Pflanzenproduktion zu verbessern.*“ Zur PSM-Verordnung gehören mehrere Kommissionsverordnungen, die die Datenanforderungen für Wirkstoffe [25] und das Pflanzenschutzmittel [26] sowie die so genannten Grundsätze [29] enthalten.

Nachfolgend werden die aktuelle PSM-Verordnung [20] sowie die zugehörigen Kommissionsverordnungen [25][26][29] betrachtet.

6.4.2 Charakterisierung des aktuellen PSM-Rechtsbereichs

Pflanzenschutzmittel (PSM) sind definiert als „*Produkte ..., die ...*

- *Pflanzen oder Pflanzenerzeugnisse vor Schadorganismen ... schützen, soweit ... (sie) nicht ... eher hygienischen Zwecken ... dienen*“ sowie
- *„die Lebensvorgänge von Pflanzen ... beeinflussen (z. B. Wachstumsregler); ...*
- *Pflanzenerzeugnisse konservieren ...;*
- *unerwünschte Pflanzen ... vernichten, mit Ausnahme von Algen*“¹²⁴ [20].

Sie werden genehmigt als Akarizid, Fungizid, Herbizid, Insektizid, Molluskizid, Nematizid, Pflanzendesinfektionsmittel (Bakterizid), Repellent, Rodentizid oder Wachstumsregler und sind daher überwiegend *bestimmungsgemäß* schädlich, außerdem Keimhemmer, Pflanzenaktivatoren, Lockmittel, Sikkationsmittel (Trockenmittel) und Veredelungsmittel [24].

Das PSM-Zulassungsverfahren betrifft die fertigen Produkte, d. h. Gemische¹²⁵ aus Wirkstoff(en) und Beistoffen. Das Verfahren ist aber zweiteilig, d. h. der Wirkstoff muss erst in der Positivliste aufgenommen sein. Die Erstellung europäisch-gemeinschaftlicher Positivlisten begann mit der Pflanzenschutzmittelrichtlinie von 1991 [162]. Die erstmalige Prüfung der vorher bereits verwendeten PSM-Wirkstoffe (Altstoffe) ist abgeschlossen. Die Anzahl der derzeit genehmigten PSM-Wirkstoffe beträgt 492 [98]. In der Tabelle 9 folgenden sind PSM definiert und charakterisiert:

Tabelle 9: Charakteristika des PSM-Zulassungsverfahrens gemäß den Basisrechtsgrundlagen

	PSM
--	------------

¹²⁴ Art. 2, Abs. 1, PSM-VO [20]

¹²⁵ Gemische sind definiert in Artikel 2, Nr. 8, Verordnung (EG) 1272/2008 [34]

		PSM	
1. Primärer Zulassungsgegenstand	<input checked="" type="checkbox"/> chemische Stoffe	<input checked="" type="checkbox"/> Produkte (Gemische)	<input type="checkbox"/> Erzeugnisse
	<input checked="" type="checkbox"/> Mikroorganismen		<input type="checkbox"/> behandelte Waren
	<input type="checkbox"/> biologisch / -technologisches Material		
2. Biologische Schädlichkeit der Stoffe / Gemische:	<input checked="" type="checkbox"/> Verwendungszweck	<input type="checkbox"/> als Nebenwirkung möglich	<input type="checkbox"/> weitgehend ausgeschlossen
3. Avisiertes Schutzniveau	„ein hohes Schutzniveau für die menschliche Gesundheit und für die Umwelt“ ¹²⁶		
4. Bewertungsbereiche des Zulassungsverfahrens:	<input checked="" type="checkbox"/> Stoffidentität	<input checked="" type="checkbox"/> Risiko	
	<input checked="" type="checkbox"/> Wirksamkeit	<input checked="" type="checkbox"/> Nutzen	
5. Darreichungsform:	65 Formulierungstypen [163]		
6. Exponierte (betrachtet):	berufliche und nicht-berufliche Verwender (Stoffhersteller und Produktformulierer werden nicht betrachtet)		
7. Expositionspfad:	inhalativ und/oder dermal je nach Verwendungsart, oral über Lebensmittel		
8. Verwendungsart:	<p>„Die Anwendung eines Pflanzenschutzmittels erfolgt durch Spritzen, Gießen, Streuen oder Beizen des Saatguts, wobei das Spritzen die weitaus häufigste Anwendungsform darstellt.“ [163]. Die PSM-Szenarien im Freien unterscheiden beim Sprühen</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Traktor-gebundene Ausbringung (mit / ohne Kabine), • mit Sprühkanone, • handgetragener Rückenspritze sowie • die Sprührichtung (low / high crop) [164]. <p>Außerdem durch Gießen.</p> <p>Der Ausbringort ist überwiegend im Freien, aber auch in Gewächshäusern und Wohnraum.</p>		
9. Dauer der Erstzulassung:	<ul style="list-style-type: none"> • für Wirkstoffe: max. 10 Jahre¹²⁷, die Erneuerung max. 15 Jahre¹²⁸, außer bei „Substitutionskandidaten“¹²⁹, die nur für max. sieben Jahre genehmigt werden. • Produkte (PSM): max. ein Jahr länger als die Dauer der Wirkstoff-, Safener- und Synergisten-Genehmigung¹³⁰. 		
10. Frist für die Behörden zur Bewertung	12 Monate		
11. Anzahl	Wirkstoffe (genehmigt)	492 (Stand 04.05.2017) ¹³¹	
	“ (im Verfahren)	37 (dito)	
	Produkte	1490 PSM-Produkte sind in Deutschland zugelassen (Stand: 26.12.2015) [165]	

¹²⁶ Art.1, Abs.3, PSM-VO

¹²⁷ Art.5, PSM-VO

¹²⁸ Art.14, Abs.2 PSM-VO

¹²⁹ Art.24, PSM-VO

¹³⁰ Art.32, Art.1, PSM-VO

¹³¹ EU-Kommission, Pesticides database: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=DE>

	PSM
12. zuständige EU-Behörde	EFSA, Europäische Lebensmittelsicherheitsagentur
13. Deutsche Zulassungsstelle	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)
14. zuständige Generaldirektion der Kommission	GD Gesundheit & Lebensmittelsicherheit (Santé), Untergruppe Pflanzen (plants)

Der Begriff „*Substitution*“ wird im Verordnungstext der PSM-VO in der Form „*Substitutionskandidat*“ in Bezug auf Wirkstoffe verwendet, die bestimmte gefährliche Eigenschaften aufweisen und daher möglichst durch weniger gefährliche ersetzt werden sollten¹³². Im Anhang der PSM-VO bezeichnet „*Substitution*“ Rahmen der „*vergleichenden Bewertung*“ „*die Ablehnung oder die Aufhebung der Zulassung eines Pflanzenschutzmittels zugunsten eines alternativen Pflanzenschutzmittels oder einer nichtchemischen Bekämpfungs- oder Präventionsmethode*“ verwendet [20].

6.4.3 Verfahrensablauf bei PSM

Abbildung 13 zeigt den grundsätzlichen Aufbau des PSM-Verfahrens.

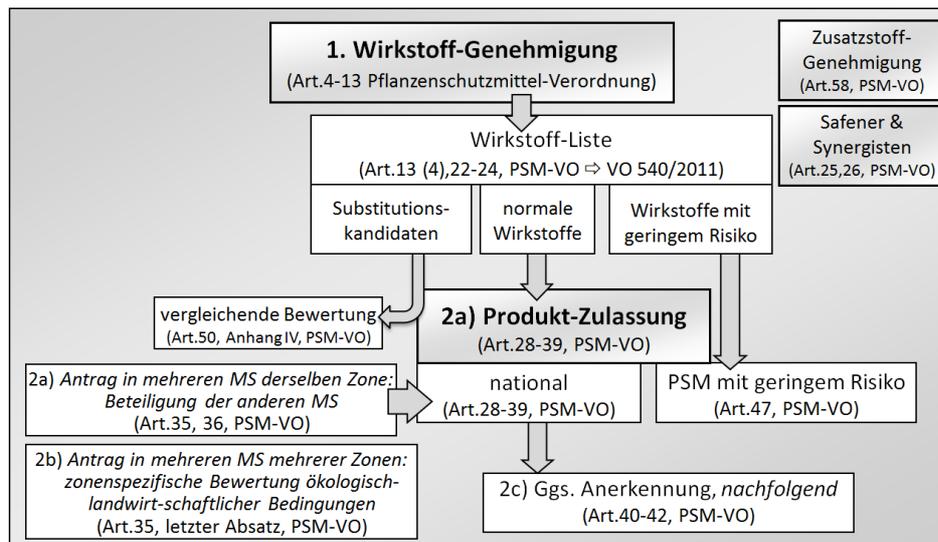


Abbildung 13: Überblick über den Aufbau des PSM-Verfahrens (Wirkstoff und Produkt)

Grundsätzlich sind innerhalb des PSM-Verfahrens die Wirkstoffgenehmigung (auf EU-Ebene) und das Produktzulassungsverfahren (national oder zonal) zu unterscheiden. Die Anträge sind bei der zuständigen Behörde eines EU-Mitgliedstaats (MS), den der An-

¹³² Art.24, PSM-VO

tragsteller wählen kann, zu stellen¹³³. Die Anzahl der zeitgleich zu bewertenden Zulassungsanträge ist nicht begrenzt.

6.4.3.1 PSM-Wirkstoffverfahren

In Anhang 10.6.2 sind sämtliche vorgegebenen Verfahrensschritte der Wirkstoffgenehmigung einschließlich der Quellen in der Rechtsgrundlage [20] aufgelistet. Der Ablauf der Verfahren ist strikt getaktet. Grundsätzlich sind mehrere Phasen zu unterscheiden:

1. Antragstellung durch den Wirkstoff- / Produkthersteller (respektive Importeur),
2. Vollständigkeits- / Plausibilitätsprüfung der Zulassungsbehörde, (gegebenenfalls Nachforderungen),
3. Bewertungsphase (gegebenenfalls Nachforderungen),
4. gegebenenfalls Stellungnahme des Antragsteller sowie anderer EU-Mitgliedstaaten.

Danach folgen komplexe Abläufe zur Erlaubnis (vollständig oder beschränkt) oder Ablehnung der Vermarktung, beispielsweise Beteiligung der EU-Agentur für Lebensmittelsicherheit (EFSA), der EU-Kommission sowie des Ständigen Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit (SCFCAH)¹³⁴, der aus Vertretern der Mitgliedstaaten besteht. Die Kommission kann Durchführungsmaßnahmen, die Lebensmittel betreffen, nur nach positiver Stellungnahme der Mehrheit im SCFCAH annehmen.

6.4.3.1.1 Kategorisierung der Wirkstoffe

Während einer Übergangsphase zum Zulassungsverfahren waren die Wirkstoffe in so genannte Alt- und Neuwirkstoffe unterteilt, wobei Produkte mit Altwirkstoffen weiterhin vermarktet werden durften, während Produkte mit Neuwirkstoffen erst genehmigt werden mussten. Die „*Liste der genehmigten Wirkstoffe*“ befindet sich in einer eigenen Verordnung der Kommission¹³⁵ [24]. Sie weist, neben den normalen PSM-Wirkstoffen, auch besondere Wirkstoffe aus:

1. Wirkstoffe „*mit geringem Risiko*“: diese werden für 15 Jahre genehmigt und in der Wirkstoffverordnung [24] gesondert aufgeführt¹³⁶, wenn sie weder als krebserregend, mutagen oder reproduktionstoxisch, noch als sensibilisierend, ätzend oder explosionsgefährlich eingestuft sind, noch neuro- oder immunotoxische oder schädli-

¹³³ Art.7 und Art.33, PSM-VO

¹³⁴ Art.13, Abs.1, PSM-VO

¹³⁵ Art.13, Abs.4, PSMV in Verbindung mit Verordnung Nr. 540/2011 [24]

¹³⁶ Art.22, Abs.1 und 2, PSM-VO

che hormonelle Wirkungen haben¹³⁷. Ein Beispiel ist der PSM-Wirkstoff „Cerevisan“, der aus getrockneten Zellwänden der Bierhefe besteht [166].

2. „Substitutionskandidaten“: diese werden für max. sieben Jahre genehmigt¹³⁸, wenn sie eine der folgenden Eigenschaften aufweisen:

- deutlich niedrigere Beurteilungsmaßstäbe (ADI, ARfD, AOEL) als die Mehrheit der zugelassenen Wirkstoffe innerhalb der Stoffgruppe bzw. Verwendungsbereiche,
- trotz Schutzmaßnahmen bleibt ein Risiko,
- unwirksame Isomere,
- C- oder R-Einstufung, Kat.1A oder B,
- negative endokrine Eigenschaften (Anh.II, Nr.4 [20]).

D. h. auch als Substitutionskandidat wird ein mutagener, Kat. 1A oder B, Wirkstoff nicht genehmigt. Die praktische Umsetzung der rechtlichen Vorgaben zu den speziellen, zusätzlichen Verfahren (z. B. Identifizierung und Prüfung von PSM mit geringem Risiko, Substitutionskandidaten) ist oft nicht klar. Teilweise sind die „Verfahren und Kriterien noch nicht endgültig geklärt.“¹³⁹

6.4.3.1.2 Weitere Inhaltsstoffe

Neben den Wirkstoffen unterscheidet die PSM-VO weitere Stoffe:

- bedenkliche Stoffe, die gefährliche Eigenschaften haben und in einer entsprechenden Konzentration im PSM enthalten sind¹⁴⁰,
- Grundstoffe („ein Wirkstoff“, der „gemäß anderen Gemeinschaftsvorschriften“ bewertet wurde¹⁴¹),
- Safener, die die phytotoxische Wirkung auf bestimmte Pflanzen unterdrücken bzw. verringern, sowie Synergisten, die die Wirksamkeit erhöhen, ohne selbst wirksam zu sein (z. B. Piperonylbutoxid (PBO) bei Pyrethrinen), die ebenfalls ein Genehmigungsverfahren durchlaufen¹⁴² und in einer Positivliste zusammengestellt werden,
- Zusatzstoffe, beispielsweise Netzmittel oder Schaumverhinderer, die vom Verwender hinzugegeben werden¹⁴³, und die einer eigenen nationalen Genehmigung¹⁴⁴ unterliegen, sowie

¹³⁷ Anh.II, Nr.5, PSM-VO

¹³⁸ Art.24, PSM-VO

¹³⁹ Persönliche Auskunft Dr. A. Steer (BVL), 2017

¹⁴⁰ Art.3, Nr.4, PSM-VO

¹⁴¹ Art.23, PSM-VO

¹⁴² Art.25, 26, PSM-VO

¹⁴³ Art.2, Abs.3, Lit.c, PSM-VO

- Beistoffe, beispielsweise Lösungsmittel, Netzmittel oder Farbstoffe, die „nicht ... in einem Pflanzenschutzmittel zugelassen“ werden, weil sie oder ihre Rückstände „schädliche Auswirkungen“ haben¹⁴⁵, werden in einer Negativliste geführt [20].

6.4.3.2 PSM-Zulassungsverfahren

Das Zulassungsverfahren untergliedert sich in die Zulassung in einem Mitgliedstaat¹⁴⁶ und die Anerkennung durch die anderen MS, in denen dies beantragt wird. In Anhang 10.6.2 sind die wenigen von der PSM-VO [20] vorgegebenen, terminierten Verfahrensschritte der Produktzulassung aufgelistet (Wirkstoffäquivalenzprüfung, Erstellung des Bewertungsberichts einschließlich Datennachlieferungen durch den Antragsteller, Anerkennung der Erstzulassung durch weitere Mitgliedstaaten). Beteiligt sind – im Gegensatz zum Wirkstoffverfahren – nur die Behörden des jeweiligen Mitgliedstaats (nicht die EFSA und Kommission) sowie der Antragsteller.

6.4.3.2.1 Vergleichende Bewertung von PSM

Enthält das zuzulassende PSM einen Substitutionskandidat-Wirkstoff¹⁴⁷ ist zusätzlich eine „vergleichende Bewertung“¹⁴⁸ des zuzulassenden Produkts mit bereits zugelassenen PSM. Ein Produkt mit einem Substitutionskandidaten wird beschränkt oder nicht zugelassen, wenn

- a) für die beantragten Verwendungen ein ‚deutlich sichereres‘ PSM oder eine nicht-chemische Methode vorhanden ist,
- b) die Nicht-Zulassung „keine wesentlichen wirtschaftlichen oder praktischen Nachteile“ für den Verwender hat und
- c) durch die Nicht-Zulassung nicht die Resistenzbildung gegen die genehmigten Wirkstoffe gefördert wird¹⁴⁹.

Ein ‚deutlich sichereres‘ PSM wird als „signifikanter Unterschied im Risiko“ beschrieben, das aber „von Fall zu Fall durch die zuständige Behörde festzustellen“ ist¹⁵⁰. Nur für die Umweltrisikobewertung wird ein „signifikanter Unterschied“ aber quantifiziert (Faktor 10 im Verhältnis der Toxizität zur Exposition der beiden PSM). Konkreter definiert sind „Signifikante praktische oder wirtschaftliche Nachteile für den Verwender ... als eine

¹⁴⁴ Gemäß Art.58, PSM-VO: „authorisation“, aber gebräuchlich ist „Genehmigung“ (Auskunft BVL, Dr.A.Steer, 13.10.2917)

¹⁴⁵ Art.27 und Anhang III, Art.81, PSM-VO

¹⁴⁶ Art.35 und Art.36, Abs.2, PSM-VO

¹⁴⁷ Art.10, Abs.1, PSM-VO

¹⁴⁸ Art.50 in Verbindung mit Anhang IV, PSM-VO

¹⁴⁹ Art.50, Abs.1, PSM-VO

¹⁵⁰ Anhang IV, Nr.2, PSM-VO

schwerwiegende, quantifizierbare Beeinträchtigung ..., die zur Folge hat, dass der Zielorganismus nicht mehr ausreichend bekämpft werden kann. Eine solche ... Beeinträchtigung könnte beispielsweise dann gegeben sein, wenn ... (die Alternativmethode) wirtschaftlich nicht praktikabel ist.“¹⁵¹

6.4.3.2.2 Gegenseitige Anerkennung

Von der „Anerkennung“ der Zulassung eines Mitgliedstaats in einem anderen Mitgliedstaat spricht man nur, wenn es sich um eine *nach* der Erstzulassung erfolgende Vermarktungserlaubnis handelt. Charakteristisch ist im PSM-Verfahren dabei die Unterteilung der EU in drei Klima„zonen“ (sechs nördliche, 13 mittlere und acht südliche Mitgliedstaaten¹⁵², s. Abbildung 14). Zur Erteilung oder Versagung bleiben den anerkennenden Behörden 120 Tage¹⁵³.



Abbildung 14: Zonale Zulassung von PSM [167]

Bei paralleler¹⁵⁴ Zulassung in mehreren Mitgliedstaaten wird *nicht* von ‚Anerkennung‘ gesprochen, wobei die Bewertung federführend von einem Mitgliedstaat unter Beteiligung und Prüfung der anderen durchgeführt wird. Allerdings sind die Prüfbereiche mit „Bezug zu den ökologischen und landwirtschaftlichen Bedingungen“¹⁵⁵ für jede Klimazone gesondert durchzuführen. Die Anerkennung bzw. parallele Zulassung kann nur „für dieselben Verwendungen und unter vergleichbaren landwirtschaftlichen Bedingungen“ von einem Mitgliedstaat derselben Zone erteilt werden – außer es handelt sich um die Ausbringung in Gewächshäusern, leeren Lagerräumen oder für die Behandlung von Saatgut¹⁵⁶.

6.4.3.2.3 PSM mit geringem Risiko

Produkte werden als „PSM mit geringem Risiko“ zugelassen¹⁵⁷, wenn sie hinreichend wirksam sind und

¹⁵¹ Anhang IV, Nr.3, PSM-VO

¹⁵² Anhang, I, PSM-VO

¹⁵³ Art.37, Abs.4 und 42, Abs.2, PSM-VO (Stand: 18.10.2017)

¹⁵⁴ Art.33, Abs.1, PSM-VO

¹⁵⁵ Art.35, letzter Unterabsatz, PSM-VO

¹⁵⁶ Art.40, Abs.1, PSM-VO

¹⁵⁷ Art.47, PSM-VO

- die enthaltenen Wirkstoffe (s. Kap. 6.4.3.1.1)¹⁵⁸, Safener und Synergisten¹⁵⁷ als ‚mit geringem Risiko‘ genehmigt wurden und auch sonst
- keine ‚bedenklichen Stoffe‘¹⁵⁹ enthalten sind (d. h. wenn die Konzentration solcher Stoffe nicht zur Einstufung des PSM führt) sowie
- keine spezifischen Maßnahmen zur Risikominderung erforderlich sind.

Aber auch für „PSM mit geringem Risiko“ dürfen in der Werbung keine Begriffe wie „risikoarm“, „ungiftig“ oder „harmlos“ verwendet werden. Die Bezeichnung „als Pflanzenschutzmittel mit geringem Risiko gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 zugelassen“ ist nur in der Werbung – nicht aber auf dem Etikett – zulässig¹⁶⁰.

6.4.3.2.4 Geringfügige Verwendungszwecke

Da „der wirtschaftliche Anreiz zur ... Zulassung auf bestimmte Verwendungszwecke beschränkt (ist,) ... sollten für geringfügige Verwendungen besondere Regelungen festgelegt werden.“ (Erwägungsgrund 30, PSM-VO). Für Nischenverwendungen beziehungsweise ‚Lückenindikationen‘ bestimmt die PSM-VO, dass „der Geltungsbereich ... eines ... PSM auf geringfügige Verwendungen ausgeweitet“ werden kann¹⁶¹. Dazu können die „Mitgliedstaaten ... die Einreichung von Anträgen auf Ausweitung ... der Zulassung ... auf geringfügige Verwendungen ... vereinfachen“¹⁶².

6.4.4 Bedingungen für die PSM-Genehmigung und -Zulassung

Ein Wirkstoff wird genehmigt, wenn die Einhaltung folgender Kriterien für „einen oder mehrere repräsentative Verwendungszwecke mindestens eines Pflanzenschutzmittels, das diesen Wirkstoff enthält, nachgewiesen wurde“¹⁶³:

- die Wirksamkeit von Wirkstoff und PSM¹⁶⁴,
- die PSM-Rückstände in Lebens- oder Futtermitteln haben keine schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit¹⁶⁵ und
- das PSM hat „keine unannehmbaren Auswirkungen auf Pflanzen“ und verursacht keine unnötigen Leiden bei den zu bekämpfenden Wirbeltieren,
- „keine ... schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit“ (inkl. Trinkwasser, Nahrungs- oder Futtermittel, Luft oder Auswirkungen am Arbeitsplatz) und die Um-

¹⁵⁸ Art.22, PSM-VO

¹⁵⁹ Art.3, Nr.4, PSM-VO

¹⁶⁰ Art.66, PSM-VO

¹⁶¹ Art.51, Abs.1, PSM-V

¹⁶² Art.51, Abs.9, PSM-V

¹⁶³ Art.4, Abs.5, und Anh.II, Nr.2.1, PSM-VO

¹⁶⁴ Art.4, Abs.3, Lit.a, in Verbindung mit Anh.II, Nr.3.2, PSM-VO

¹⁶⁵ Art.4, Abs.2, i.V.m. Anh.II, Nr.3.1 und 3.9, PSM-VO

welt hat. Bewertet wird dazu die „*Verwendung entsprechend der guten Pflanzenschutzpraxis und unter der Voraussetzung realistischer Verwendungsbedingungen*“¹⁶⁶ [20].

Bei der PSM-Zulassung wird anschließend im Hinblick auf die Auswirkungen auf die Gesundheit geprüft, dass¹⁶⁷:

- die nicht-zulässigen Beistoffe (Anhang III der PSM-VO) nicht enthalten sind (derzeit enthält dieser Anhang noch keine Einträge. Dafür gibt es eine nationale „*Liste unzulässiger Beistoffe*“ [168]),
- die Darreichungsform der Expositionsminderung dient,
- Analysenmethoden vorhanden sind,
- die physikalisch-chemischen Eigenschaften annehmbar sind,
- gegebenenfalls Rückstandshöchstgehalte für Futter oder Lebensmittel festgesetzt wurden.
- Des Weiteren dürfen nur genehmigte Hilfsstoffe (Safener und Synergisten) enthalten sein.

Zur Bewertung verweist die PSM-VO auf die ‚*einheitlichen Grundsätze*‘¹⁶⁸, die in der Kommissionsverordnung (EU) Nr. 546/2011 [29] enthalten sind.

6.4.4.1 Stoffbezogene Ausschlusskriterien für PSM-Wirkstoffen

Der Wirkstoffbewertung sind Ausschlusskriterien vorangestellt. Ein Wirkstoff wird bereits vor der Bewertung abgelehnt, wenn er als

- mutagene Substanz, Kategorie 1A oder 1B (d. h. nachgewiesen beim Menschen oder im Tierversuch) [34], oder
- karzinogene oder reproduktionstoxische Substanz, Kategorie 1A oder 1B ohne Schwellenwert [34], eingestuft ist¹⁶⁹ oder
- endokrinschädliche¹⁷⁰ Eigenschaften besitzt; es sei denn
 - die Exposition ist vernachlässigbar und
 - Rückstände in Nahrungs- und Futtermitteln übersteigen nicht den Grenzwert¹⁷¹ [20] gemäß der Verordnung „*über Höchstgehalte an Pestizidrück-*

¹⁶⁶ Art.4, Abs.3, PSM-VO

¹⁶⁷ Art.29, PSM-VO

¹⁶⁸ Art.4, Abs.4, und Art.29, Abs.6, PSM-VO

¹⁶⁹ oder die Umwelteinstufungen POP, PBT oder vPvB besitzt, die im Rahmen dieser Arbeit (Risikobewertung für den Menschen) nicht betrachtet werden.

¹⁷⁰ Bis zur Entwicklung von „Kriterien zur Bestimmung der endokrinschädlichen Eigenschaften“ werden Stoffe, die als reproduktionstoxisch (Kategorie 2) und karzinogen (Kategorie 2) oder ‚toxische Wirkung auf endokrine Organe aufweisend‘ einzustufen sind „als Stoffe mit endokrinschädlichen Eigenschaften“ betrachtet (Anh.II, Nr.3.6.5, PSM-VO).

¹⁷¹ Art.4, Abs.1, 2.Unterabsatz, i.V.m. Anh.II, Nr.3.6.2-5, PSM-VO

ständen in oder auf Lebens- und Futtermitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs“¹⁷².

6.4.4.2 Risikobewertung von PSM

Die Begriffe „*Risiko*“ und „*Exposition*“ wurden bereits in der PSM-Richtlinie von 1991 [162] verwendet, aber nicht definiert. Eine Bewertung der ‚*toxikologischen Untersuchungen*‘ und der ‚*Exposition des Anwenders*‘ wurde noch nicht verlangt.

Auch in der aktuellen PSM-VO [20] fehlen Definitionen von „*Risiko*“ und „*Exposition*“. Um nachzuweisen, dass das beantragte PSM keine ‚*schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit*‘ hat¹⁷³ [20], soll der Antragsteller Informationen und Studien gemäß der ‚*Datenanforderungen*‘ einreichen¹⁷⁴, die in den Kommissionsverordnungen (EU) Nr. 283/2013 [25] und Nr. 284/2013 [26] festgelegt sind. Die Bewertung soll unter Berücksichtigung der sog. ‚*einheitlichen Grundsätze*‘¹⁷⁵ in der Verordnung (EU) Nr. 546/2011 [29] erfolgen.

6.4.4.2.1 PSM-Grundsätze zur Risikobewertung

Die ‚*einheitlichen Grundsätze*‘ für PSM [29], eine Sammlung von Aussagen – unterteilt in chemische Stoffe (Teil 1) und mikrobiologische Produkte (Teil 2) – verwenden den Begriff „*Risiko*“ in Bezug auf die Gesundheit des Menschen nur sechsmal. Eine Definition fehlt.

In Tabelle 10 wurden die wichtigsten Aussagen zum ‚*Risiko*‘ zusammengestellt¹⁷⁶.

Tabelle 10: Aussagen zum ‚*Risiko*‘ in der PSM-Grundsätze-Verordnung (EU) Nr. 546/2011

	VO 546/2011 [29]
1. Auftrag:	„Die Mitgliedstaaten bewerten die ... Angaben ..., wobei sie ... die ... Gefahren ermitteln und bewerten und die Risiken ... abschätzen“ (B1.1, Lit.b, PSM-GS)
2. Definition:	-
3. Arbeitsschritte:	zweistufiges Verfahren: „Die erste Bewertung stützt sich ... auf – die ... realistischen Verwendungsbedingungen ... Es erfolgt eine

¹⁷² Artikel 18 Absatz 1 Buchstabe b, Rückstandshöchstmengenverordnung (EG) Nr. 396/2005 [157]

¹⁷³ Art.4, Abs.1-3, und Art.29, Abs.1, Lit.c, PSM-VO

¹⁷⁴ Art.8, Abs.4, PSM-VO

¹⁷⁵ Art.4, Abs.4, und Art.29, Abs.6 bzw. Art.36, 2.Unterabsatz, PSM-VO

¹⁷⁶ Tabellenformat wurde zur Herstellung der Vergleichbarkeit mit den anderen Verfahren gewählt (s. Biozide, Tabelle 15)

	VO 546/2011 [29]
	<i>erneute Bewertung, die ... zu – einem ... Bild des ungünstigsten Falles führt“ (B1.4, PSM-GS).</i>

6.4.4.2.2 Toxikologische Datenanforderungen für PSM

Für Wirkstoffe und Produkte sind grundsätzlich die in Tabelle 11 zusammengestellten Untersuchungen einzureichen¹⁷⁷. Allerdings kann im Einzelfall unter Angabe nachvollziehbarer Gründe davon abgewichen werden. Der Wirkstoff wird weit umfangreicher untersucht als das Produkt.

Tabelle 11: Obligate toxikologische Datenanforderungen gemäß VO 1107/2009 (Kerndaten)

Toxikologische „Endpunkte“:		Methoden [168][169] (basierend auf [63][65])	PSM-Wirkstoff [27], Teil 1, Nr.	PSM-Produkt [28], Nr.
systemische Effekte:				
1.	Akute Toxizität:	oral	5.2.1	7.1.1
		dermal	5.2.2	7.1.2
		inhalativ	(5.2.3)	(7.1.3)
2.	Subakute Tox. (28d)	B.7 (oral); B.8 (inhal.); B.9 (dermal)	-	-
3.	Subchronische Toxizität (90 d):	oral	5.3.2	-
		dermal	-	-
		inhalativ	-	-
4.	Chronische Tox. + Kanzerogenität (oral)	chronische Toxizität, Ratte	5.5	-
		Kanzerogenität, Ratte und Maus	-	-
		kombin. chron.Tox. /Kanzerogenität	alternativ	-
5.	Toxikokinetik (ADME):		5.1	-
6.	Haut-Resorption:	B.44 (in vivo) oder B.45 (in-vitro); (gegebenenfalls OECD 428)	-	7.3 wenn Exposition vorhanden
7.	Reprotoxizität:	Entwicklungstox. (pränatal) ;	5.6.2	-
		Reprotox. (2 Generationen);	5.6.1	-
		Reprotox. (1 Generation);	-	-
8.	Mutagenität:	Chromosomenaberration (in vitro, Säugerzellen);	5.4.1	-
		Rück-Mutation (Bakterien)	-	-
		Gen-Mutagenität, (in vitro, Säugerzellen)	-	-
9.	Neurotoxizität:	verzögerte Neurotox. Phosphor-org. Subst. (akut)	-	-
		verzögerte Neurotox. P-Organika (subakut)	-	-
10.	Immunotoxizität:		-	-

¹⁷⁷ Art.8, Abs.4 und Art.33, Abs.3, Lit.a und b, PSM-VO

Toxikologische „Endpunkte“:	Methoden [168][169] (basierend auf [63][65])	PSM-Wirkstoff [27], Teil 1, Nr.	PSM-Produkt [28], Nr.
11. Endokrine Eigenschaften		-	-
lokale Eigenschaften:			
12. Reizung (Haut):		5.2.4	7.1.4
13. Reizung (Augen):		5.2.5	7.1.5
14. Sensibilisierung:		5.2.6: B6	7.1.6: B6
15. Phototoxizität:		-	-

Die Ziffern der vier rechten Spalten bezeichnen die Fundstellen in den Verordnungen (EU) Nr. 544/2011 und 545/2011, inzwischen abgelöst durch die Verordnungen (EU) Nr. 283/2013 [25] und 283/2013 [26]

Nicht gezielt untersucht wird auf Neuro-, Immuno- und Fototoxizität sowie endokrine Eigenschaften. Das Dossier muss die Angaben enthalten, die nötig sind, um gegebenenfalls die Werte, die als Beurteilungsmaßstab verwendet werden können, bestimmen zu können, namentlich

- die ‚annehmbare Tagesdosis‘ (ADI),
- die ‚annehmbare Anwenderexposition‘ (AOEL) und
- die ‚akute Referenzdosis‘ (ArfD)¹⁷⁸.

Dabei ist eine Sicherheitsmarge von mindestens 100 zur im Tierversuch ermittelten Dosis, bei der noch keine schädlichen Auswirkungen beobachtet wurden, zu gewährleisten. Eine größere Sicherheitsmarge wird in Erwägung gezogen, wenn die Auswirkung als besonders schwerwiegend beurteilt wird, wie etwa Entwicklungsneurotoxizität oder Immuntoxizität¹⁷⁹.

6.4.4.2.3 Verwendungsspezifische Datenanforderungen für PSM

Jeder Wirkstoff muss unabhängig von der Art der Verwendung (unterschiedliche Wirkungsbereiche¹⁸⁰ (beispielsweise Fungizid, Insektizid, Herbizid) und Ausbringverfahren nur einmal genehmigt werden [20].

Bewertet werden soll eine *„Verwendung entsprechend der guten Pflanzenschutzpraxis und unter der Voraussetzung realistischer Verwendungsbedingungen“*¹⁸¹. Die *„Datenanforderungen“*-Verordnungen fordern *„Angaben über die Verwendung“* [27][28], d. h. qualitative und quantitative Eingangsparameter, in unterschiedlicher Formulierung für Wirkstoff und Produkt:

¹⁷⁸ Anh.II, Nr.3.1, PSM-VO

¹⁷⁹ Art.II, Nr.3.6.1, PSM-VO

¹⁸⁰ Art.66, Abs.1, PSM-VO, verwendet den Begriff „Produkttyp“

¹⁸¹ Art.4, Abs.3, PSM-VO

PSM-Datenforderung für Wirkstoff (Verordnung (EU) Nr. 544/2011, Kap.3 [27])	PSM-Datenforderung für Produkte (Verordnung (EU) Nr. 545/2011, Kap.3 [28])
<ul style="list-style-type: none"> • „die Dosierung“ des den Wirkstoff enthaltenden Produkts (Gemisches) (Teil A, Kap.3, Pkt.i), 	<ul style="list-style-type: none"> • „Aufwandmenge ... pro behandelte Einheit (ha, m², m³)“ (Pkt.3.4), • „Konzentration des Wirkstoffs in ... beispielsweise Spritzflüssigkeit, Köder oder ... Saatgut“ (Teil A, Pkt.3.5)
<ul style="list-style-type: none"> • „die ... Methoden und Vorkehrungen“ (Kap.3, Pkt.ii), 	<ul style="list-style-type: none"> • „Anwendungsverfahren ... und ggfs. ... – Ausbringungsgeräte sowie – Art und Menge des ... Verdünnungsmittels“ (Pkt.3.6) • „Anzahl und Zeitpunkte der Anwendungen“ (Pkt.3.7), • „Gebrauchsanleitung ... auf die Etiketten“ (Pkt.3.9).
<ul style="list-style-type: none"> • „Verwendungsbereich, beispielsweise ... – Freilandverwendungen ... (oder) unter Glas/Folien..., – Grünanlagen, Unkrautbekämpfung auf nicht kultivierten Flächen, – Haus- und Kleingärten, Zimmerpflanzen, – Lagerung“ (Pkt. 3.3, V544/2011 und Pkt.3.1, V545/2011) 	<ul style="list-style-type: none"> • „Anwendungsbereich, beispielsweise ...:
<ul style="list-style-type: none"> • „Wirkungsbereich, beispielsweise ... Herbizid, Insektizid, Repellent“ (Pkt.3.1), • „Verwendungszwecke, d. h. zu behandelnde ... Pflanzen“ (Pkt.3.4.1) 	<p>-</p>
<p>-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Informationen: „unter welchen ... landwirtschaftlichen Pflanzenschutz- oder Umweltbedingungen das Mittel ... nicht angewendet werden soll“ (Pkt. 4.3.2).

Die Quantifizierung der Exposition wird nur für das Produkt gefordert, da der Wirkstoff allein nicht ausgebracht wird: „Es müssen ... Angaben und Daten erstellt ... werden, die eine Bewertung des Ausmaßes der Exposition ... erlauben“¹⁸² [28]. Insbesondere ist „dazu... ein ... Berechnungsmodell zu benutzen ... für jede Art der Anwendung“:

- für den Anwender, umstehende Personen und das Betriebspersonal¹⁸³ bzw. für den Anwender zusätzlich für die
- „verschiedenen Arten und Größen der ... Behältnisse,
- Misch- und Füllvorgängen, ... (und)
- Klimabedingungen“¹⁸⁴ [28].

¹⁸² Pkt.7.2.1, Verordnung (EU) 545/2011 [28]

¹⁸³ Pkt.7.2.1.1, dito: 7.2.2 und 3, [28]

¹⁸⁴ Pkt.7.2.1.1, [28]

„Daten zur tatsächlichen Exposition ... sind zu übermitteln“ (d. h. eine „Messung“ der Exposition ist durchzuführen), wenn bei der Berechnung „ein ... Grenzwert überschritten“ wird¹⁸⁵ bzw. „wenn die Abschätzungen Grund zur Besorgnis geben“¹⁸⁶.

Die Genehmigung eines PSM-Wirkstoffs aufgrund des Nutzens ist nur bei einer „einer ernstesten, nicht durch andere verfügbare Mittel einschließlich nichtchemischer Methoden abzuwehrenden Gefahr für die Pflanzengesundheit“ für maximal fünf Jahre und für Wirkstoffe, die nicht „als krebserzeugend der Kategorie 1A, krebserzeugend der Kategorie 1B ohne Schwellenwert oder als reproduktionstoxisch der Kategorie 1A eingestuft“ sind, vorgesehen¹⁸⁷. Für die Produktzulassung sieht die PSM-VO keine Ausnahmen vor, wenn ‚schädliche Wirkungen für die Gesundheit‘ ermittelt wurden. Erst die Grundsätzeverordnung formuliert eine Zulassung aufgrund des Nutzens, „wenn der Nutzen des Pflanzenschutzmittels bei den angegebenen Verwendungsbedingungen größer ist als die potenziellen Nebenwirkungen bei der Verwendung“¹⁸⁸ [29].

6.4.4.3 Nutzenabwägung bei der PSM-Zulassung

Der „Nutzen“ eines PSM ist gleichbedeutend mit dem Ausbleiben ‚signifikanter praktischer oder wirtschaftlicher Nachteile für den Verwender‘. Diese werden definiert „als eine schwerwiegende, quantifizierbare Beeinträchtigung der Arbeitsweise oder Wirtschaftstätigkeit, die zur Folge hat, dass der Zielorganismus nicht mehr ausreichend bekämpft werden kann“ (Anhang IV, Nr.3, [20]).

Der Nachweis des Nutzens von PSM-Wirkstoffen wird zwar in Erwägungsgrund 10 der PSM-VO gefordert („Stoffe sollten nur dann in Pflanzenschutzmitteln angewandt werden, wenn nachgewiesen ist, dass sie einen offensichtlichen Nutzen für die Pflanzenerzeugung bieten“). Aber im Artikeltext und in den Anhängen der Verordnung wird eine „vergleichende Bewertung des Risiken und des Nutzens gemäß Anhang IV“ nur für PSM mit Substitutionskandidaten gefordert (Art.50, [20]). Dabei soll auch „eine Bewertung der Alternative ..., ob diese mit vergleichbarer Wirkung auf den Zielorganismus und ohne nennenswerte wirtschaftliche und praktische Nachteile für den Verwender angewandt werden kann“, durchgeführt werden (Anhang IV, Nr.1, [20]).

¹⁸⁵ Pkt. 7.2.1.2. und 7.2.3.2, VO 545/2011 [28]

¹⁸⁶ Pkt.7.2.2, VO 545/2011 [28]

¹⁸⁷ Art.4, Abs.7, PSM-VO

¹⁸⁸ Teil I, Nr.1.8, Verordnung (EU) Nr. 546/2011 [29]

6.5 Biozidprodukte (BP)

6.5.1 Geschichte der Biozide

Nachdem die Schädlingsbekämpfungsmittel im Pflanzenschutz in Deutschland bereits seit Anfang des 20. Jahrhunderts reguliert wurden, versprach die Bundesgesundheitsministerin Käte Strobel 1969, dass „die in den Haushalten verwendeten Schädlingsbekämpfungsmittel“ in das geplante Giftgesetz einbezogen werden [152]. 1971 forderte auch der Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) eine „Prüfungs- und Zulassungspflicht für Pestizide gegen Gesundheits- und Hausschädlinge sowie Holzschutzmittel“ [171]. Ab 1978 wurden in Deutschland Gesundheitsschäden durch Holzschutzmittel publik, die 1984 zur Klage gegen die Hersteller der Holzschutzmittel Xyladecor und Xylamon (Desowag, Sadolin) führten. Ende 1989 wurde der Holzschutzmittelwirkstoff PCP (Pentachlorphenol) in Deutschland endgültig verboten, was gegenüber den Vertriebsinteressen anderer Mitgliedstaaten vor dem EU-Gerichtshof erfolgreich verteidigt wurde [172]. Auslöser für die Regulierung der nicht-agrarisch genutzten Schädlingsbekämpfungsmittel war schließlich Frankreichs Verbot von Tributylzinn (TBT) als Antifoulingmittel von 1982, dem sich England und Irland anschlossen. Der Stoff hatte nicht nur den Bewuchs an den behandelten Schiffsrümpfen bekämpft, sondern auch die Austerzucht beendet. 1989 forderte der EU-Rat, die Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten auf diesem Gebiet zu regeln [88].

Abbildung 15 zeigt die Entwicklung der Regulierung der Biozidprodukte analog zur Darstellung der Regulierung der LMZ, Arzneimittel und PSM in den vorhergehenden Kapiteln.

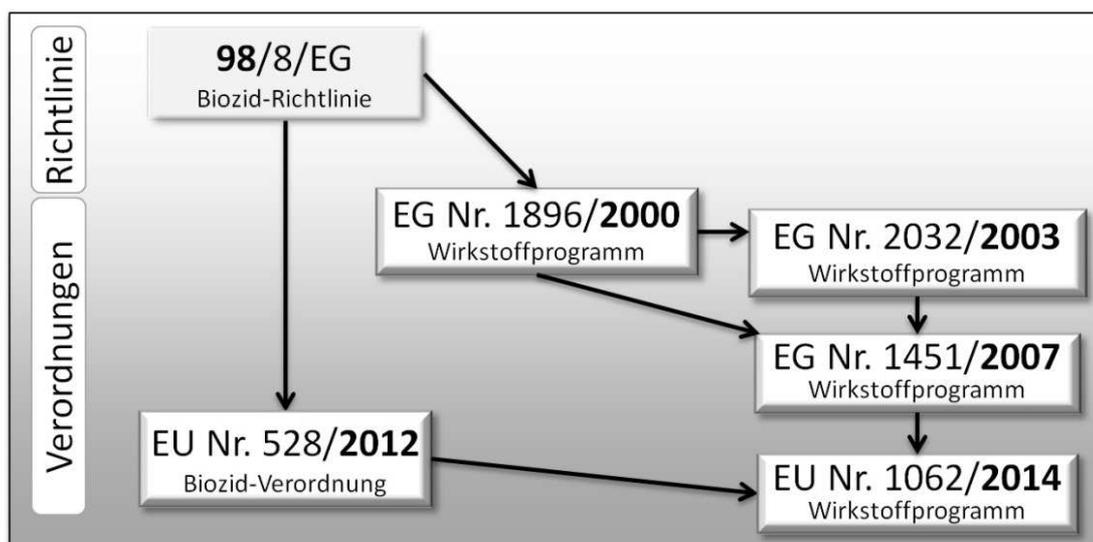


Abbildung 15: Entwicklung des europäischen Biozidprodukterechts (fett gedruckte Zahlen in der Rechtsaktnummer geben das Entstehungsjahr an)

Im Rahmen der europäischen Pflanzenschutzmittelrichtlinie Nr. 91/414/EG [162] war zunächst geplant, die nicht-agrarisch genutzten Schädlingsbekämpfungsmittel mitzuerfassen, was aber u.a. aufgrund der vielfältigen Verwendungsbereiche nicht gelang. Zeitgleich mit der Pflanzenschutzmittelrichtlinie wurde der erste Entwurf einer eigenständigen Richtlinie der nun als „*Biozide*“ bezeichneten Schädlingsbekämpfungsmittel veröffentlicht. Den ersten offiziellen Entwurf legte die EU-Kommission 1993 dem Parlament und dem Umweltministerrat vor. Erlassen wurde die Biozidprodukterichtlinie Nr. 98/8/EG (BP-Directive, BPD) fünf Jahre später [173].

Ergänzend erließ die Kommission auf Basis der BPD zwei Verordnungen [174][175], um sämtliche auf dem Markt befindliche Wirkstoffe erstmals zu identifizieren und die Wirkstoffe, für die Anträge auf Genehmigung eingereicht wurden, aufzulisten. Diese zweite Kommissionsverordnung wurde 2007 aktualisiert bzw. abgelöst (Verordnung (EU) Nr. 1451/2007 [103]). Im Jahr 2012 wurde die BPD überarbeitet und in die Rats- und Parlamentsverordnung (EU) Nr. 528/2012 „*über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten*“ überführt – nachfolgend „*BP-VO*“ genannt [21]. Ergänzend und auf Basis der BP-VO hat die Kommission die Verordnung (EU) Nr. 1062/2014 erlassen [30]. Im Folgenden werden die Vorgaben der aktuellen Rechtsgrundlagen [21][30] betrachtet.

6.5.2 Charakterisierung des aktuellen BP-Rechtsbereichs

Biozidprodukte (BP) sind definiert als ‚Stoff oder Gemisch, der / das – auf andere als physikalische oder mechanische Art – Schadorganismen zerstört, abschreckt, unschädlich macht, ihre Wirkung verhindert oder auf andere Weise bekämpft (einschließlich biozid-ausgerüstete Waren und in-situ erzeugte Wirkstoffe¹⁸⁹ – zum Schutz der Gesundheit des Menschen oder seiner Produkte¹⁹⁰. Sie umfassen:

- Desinfektionsmittel (außer für medizinische Instrumente),
- Schutzmittel für Produkte (beispielsweise Holz, Textilien, Farben, Kühl-, Verfahrensflüssigkeiten u.a.),
- Schädlingsbekämpfungsmittel sowie
- Antifouling- und Taxidermiemittel¹⁹¹.

¹⁸⁹ Art.3, Abs.1, Lit.a, BP-VO

¹⁹⁰ Erwägungsgrund 1, BP-VO

¹⁹¹ Art.2, Abs.1, in Verbindung mit Anhang V, BP-VO

Diese vier Hauptgruppen untergliedern sich in 22 Produkttypen (PT), beispielsweise Hände-, Flächen- oder Trinkwasserdesinfektionsmittel, Insektenbekämpfungsmittel oder Holzschutzmittel. Für jeden PT muss ein Wirkstoff gesondert genehmigt und ein Produkt zugelassen werden (dies kann innerhalb eines Antrags beantragt werden, aber die Prüfung und Genehmigung bzw. Zulassung hat für jeden PT gesondert zu erfolgen).

Das Zulassungsverfahren betrifft die fertigen Produkte (Gemische¹⁹² aus einem oder mehreren Wirkstoffen und gegebenenfalls Beistoffen). Das Verfahren ist zweiteilig, d. h. der Produktzulassung ist die einmalige Genehmigung eines Wirkstoffs für einen Produkttyp für zehn Jahre vorgeschaltet, wodurch eine Wirkstoffliste entsteht. In Tabelle 12 sind die Charakteristika des Biozidverfahrens zusammengestellt.

Tabelle 12: Charakteristika des Biozidprodukteverfahrens

	Biozidprodukte (BP)		
1. Primärer Zulassungsgegenstand ¹⁹³ [21]	<input checked="" type="checkbox"/> chemische Stoffe	<input checked="" type="checkbox"/> Produkte (Gemische)	<input type="checkbox"/> Erzeugnisse
	<input checked="" type="checkbox"/> Mikroorganismen		<input checked="" type="checkbox"/> behandelte Waren
	<input type="checkbox"/> biologisch / -technologisches Material		
2. Biologische Schädlichkeit der Stoffe / Gemische:	<input checked="" type="checkbox"/> Verwendungszweck	<input type="checkbox"/> als Nebenwirkung möglich	<input type="checkbox"/> weitgehend ausgeschlossen
3. Avisiertes Schutzniveau	<i>„ein hohes Schutzniveau für die menschliche Gesundheit und für die Umwelt“¹⁹⁴</i>		
4. Bewertungsbereiche des Zulassungsverfahrens:	<input checked="" type="checkbox"/> Stoffidentität	<input checked="" type="checkbox"/> Risiko	
	<input checked="" type="checkbox"/> Wirksamkeit	<input checked="" type="checkbox"/> Nutzen	
5. Darreichungsform:	vielgestaltig: fest, flüssig oder gasförmig		
6. Exponierte (betrachtet):	berufliche Verwender und Verbraucher (Hersteller und Produktformulierer werden nicht betrachtet)		
7. Expositionspfad:	inhalativ und/oder dermal (orale Exposition bei Verbrauchern, insb. Kindern, über behandelte Gegenstände, beispielsweise Teppich)		
8. Verwendungsart	vielfältig (beispielsweise Streuen, Sprühen). Im Freien, im Raum oder direkt am Menschen (beispielsweise Desinfektionsmittel).		
9. Dauer der Erst-Genehmigung:	<ul style="list-style-type: none"> • für Wirkstoffe: max. 10 Jahre¹⁹⁵, zu ersetzende Wirkstoffe (Substitutionskandidaten): max. 5 bzw. 7 Jahre¹⁹⁶, • für Produkte (BP): max. 10 Jahre¹⁹⁷, BP mit einem Substitutionskandidaten höchstens max. 5 Jahre¹⁹⁸ (bzw. max. 4 Jahre 		

¹⁹² Gemische sind definiert in Artikel 2, Nr.8, Verordnung (EG) 1272/2008 [34]

¹⁹³ Im Rahmen dieser Arbeit werden nur chemische Stoffe und Gemische betrachtet (s. Kap.2)

¹⁹⁴ Art.1, Abs.1, BP-VO

¹⁹⁵ Art.4, Abs.1, BP-VO

¹⁹⁶ Art.4, Abs.1, bzw. Art.10, Abs.4, BP-VO

¹⁹⁷ Art.17, Abs.7, BP-VO

¹⁹⁸ Art.23, Abs.6, BP-VO

		Biozidprodukte (BP)	
		für BP mit Substitutionskandidaten, mit denen praktische Erfahrung gesammelt werden soll ¹⁹⁹⁾	
10. Frist für die Behörden zur Bewertung (Bewert.frist):		365 Tage (entspricht 12 Monate)	
11. Anzahl	Wirkstoffe:	genehmigt:	802 Wirkstoff-Produkttypkombinationen mit über 100 Wirkstoffen (Stand: Mai 2017) [176]
		im Verfahren:	604 Wirkstoff-Produkt-Kombinationen (220 Wirkstoffe) [30]
		ehemals beantragt:	ca. 1200 identifizierte WS-Produkt-Kombinationen mit knapp 950 Stoffen (Stand: 27.09.2000) [88]
	Produkte:		64 950 BP waren Ende 2015 in Deutschland gemeldet (Tendenz steigend, da die Meldung kostenfrei ist), 2010 waren es noch ca. 50 000 Produkte [88]
12. zuständige EU-Behörde		ECHA (European Chemicals Agency)	
13. Deutsche Zulassungsstelle		Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)	
14. zuständige Generaldirektion der Kommission:		GD Gesundheit & Lebensmittelsicherheit (Santé), Untergruppe Öffentliche Gesundheit (Health) (seit 2014, zuvor GD Umwelt)	

Die Anzahl der genehmigten Biozidwirkstoffe wird nicht angegeben, da ein Wirkstoff nicht pauschal, sondern für jeden Produkttyp gesondert aufgeführt wird. Die ECHA-Datenbank enthält aktuell 802 Wirkstoff-Produkttypkombinationen, die über 100 Wirkstoffe beinhalten (Stand Mai 2017) [176]. Der Abschluss der erstmaligen Prüfung aller bereits verwendeten Biozidwirkstoffe (Altstoffe) ist für 2024 avisiert [30].

6.5.3 Verfahrensablauf bei Bioziden

Einzureichen sind die Genehmigungsanträge für neue Wirkstoffe und für die unionsweite Produktzulassung bei der ECHA. Die Bewertung erfolgt aber, wie bei den bereits verwendeten (alten) Wirkstoffen²⁰⁰ und der nationalen Produktzulassung, in den Mitgliedstaaten²⁰¹. Die Anzahl der zeitgleich zu bewertenden Anträge ist nicht begrenzt.

Im Rahmen der Antragsbewertung sind vier grundsätzliche Phasen zu unterscheiden:

- Antragsstellung der Wirkstoff- / Produkthersteller,
- Vollständigkeits- / Plausibilitätscheck der Zulassungsbehörde (gegebenenfalls Nachforderungen),
- Bewertungsphase (gegebenenfalls Nachforderungen),
- gegebenenfalls Stellungnahme des Antragsteller sowie anderer EU-Mitgliedstaaten.

¹⁹⁹ Art.23, Abs.4, BP-VO

²⁰⁰ gemäß Kommissionsverordnung (EU) Nr.1062/2014 [30]

²⁰¹ Art.7, Abs.1, sowie Art.17, Abs.2, BP-VO

Abbildung 16 zeigt den grundsätzlichen Ablauf des Biozidverfahrens. Es ist in Wirkstoffgenehmigung und Produktzulassung unterteilt.

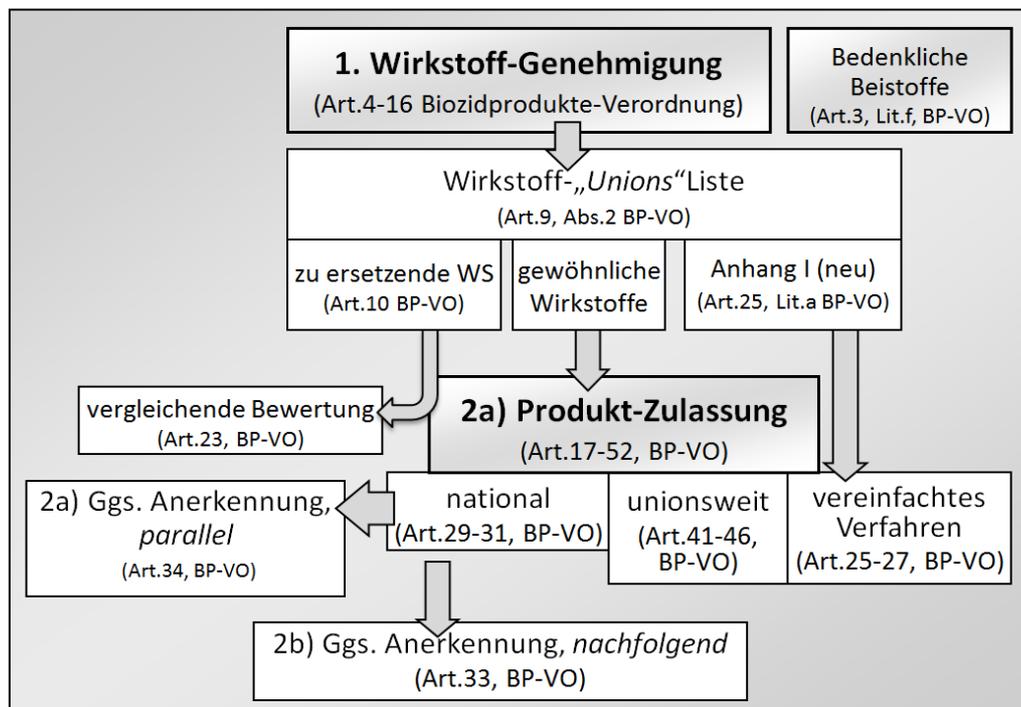


Abbildung 16: Überblick über den Aufbau des BP-Zulassungsverfahrens (Wirkstoff (WS) und Produkt)

Bei der Wirkstoffgenehmigung entsteht die Unionsliste der Wirkstoffe, die gewöhnliche einschließlich zu ersetzender Wirkstoffe enthält, und der Anhang I der BP-VO der die weniger gefährlichen Wirkstoffe enthält. Bei der Produktzulassung sind diverse Verfahren zu unterscheiden:

- die nationale Zulassung und gegebenenfalls anschließend
 - die zeitgleiche („parallele“) oder nachfolgende Anerkennung durch andere Mitgliedstaaten,
- die unionsweite Zulassung,
- die vereinfachte Zulassung sowie
- die vergleichende Bewertung als Teil der nationalen oder unionsweiten Zulassung, sofern das Produkt einen zu ersetzenden Wirkstoff enthält.

Zur Abstimmung der Bewertung unter den Mitgliedstaaten ist bei der ECHA den „*Ausschuss für Biozidprodukte*“ (BPC) installiert, für den jeder Mitgliedstaat einen Vertreter mit ‚relevanter Erfahrung‘ benennen kann, der *„durch die in den Mitgliedstaaten zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen und technischen Ressourcen unterstützt“* wer-

den muss²⁰². Die Entscheidung liegt aber bei der EU-Kommission, die eine Durchführungsverordnung bzw. einen -beschluss erlassen kann über:

- die unionsweite Genehmigung eines Wirkstoffs²⁰³,
- der Aufnahme eines Wirkstoffs in Anhang I der BP-VO²⁰⁴ und
- die unionsweite Vermarktungserlaubnis eines Produkts²⁰⁵.

Diese Entscheidungen werden vom ‚Ständigen Ausschuss für Biozidprodukte‘ kontrolliert (Standing Committee, SC)²⁰⁶ [21].

6.5.3.1 Biozid-Wirkstoffverfahren

Am Wirkstoffverfahren sind neben dem Antragsteller die Bewertungsbehörden des bewertenden Mitgliedstaats (RMS) sowie der beteiligten Mitgliedstaaten (concerned member state, CMS), die europäische Chemikalienmittelagentur (ECHA), die EU-Kommission und der Ständige Ausschuss beteiligt (s. Tabelle 13):

Tabelle 13: Zeitregime der Biozidwirkstoffgenehmigung

	Ablauf des Wirkstoffverfahrens	Akteure:	Zeitraum:	Quelle (BP-VO [21]):
1.	Validierung (Vollständigkeitsprüfung) und Gebührenzahlung:	RMS, Antragsteller	30 d	Art.7, Abs.3
	• gegebenenfalls Nachlieferungen	Antragsteller	90 d	Art.7, Abs.4
	• Validierung der Nachlieferung	RMS	30 d	Art.7, Abs.4
2.	<u>Bewertungsbericht (mit Schlussfolgerung):</u>	RMS	365 d	Art.8, Abs.1
	Übersendung an / gegebenenfalls Stellungnahme durch	Antragsteller	davon 30 d	dito
	• gegebenenfalls Nachlieferungen:	Antragsteller	180 d	Art.8, Abs.2
3.	Stellungnahme	ECHA	270 d	Art.8, Abs.4
	MS-Kommentierungsfrist	MS	-	nicht vorgesehen
4.	Durchführungsverordnung / -beschluss	Kommission	-	Art.9, Abs.1

RMS: Zulassungsbehörde des ‚Reporter Member State‘ (bewertender Mitgliedstaat),

CMS: beteiligter Mitgliedstaat der EU,

ECHA: Europäische Behörde für Chemikaliensicherheit

6.5.3.1.1 Klassifizierung der Wirkstoffe

Die BP-VO unterteilt die Wirkstoffe – während der Übergangsphase vom freien Marktzugang zum Zulassungsverfahren – in:

²⁰² Art.75, Abs.1-3, BP-VO

²⁰³ Art.9, Abs.1 und Art.89, Abs.1, BP-VO

²⁰⁴ Art.28, Abs.1 und 3, BP-VO

²⁰⁵ Art.44, Abs.5, BP-VO

²⁰⁶ Art.82, BP-VO

- Altwirkstoffe: ein Stoff, der am 14.05.2000 als Wirkstoff eines Biozidprodukts für andere als forschungsbedingte Zwecke im Verkehr war²⁰⁷, und
- Neuwirkstoffe: ein Biozidwirkstoff, dessen Genehmigung nach Ablauf der Einreichfrist nicht beantragt war und daher nicht in der Kommissionsverordnung Nr. 1451/2007 [103] enthalten ist.

Produkte mit Altwirkstoffen, für die ein Antrag auf Genehmigung gestellt wurde, dürfen weiterhin vermarktet werden, bis über die Genehmigung des Wirkstoffs entschieden ist. Produkte mit Neuwirkstoffen dürfen erst vertrieben werden, wenn der enthaltene Wirkstoff genehmigt wurde (nach der BP-VO besteht auch die Möglichkeit einer vorläufigen Produktzulassung mit noch nicht genehmigten Wirkstoffen²⁰⁸).

Die genehmigten Wirkstoffe werden in zwei Listen geführt:

- allgemeine „*Unionsliste der Wirkstoffe*“²⁰⁹, die gewöhnliche und zu ersetzende Wirkstoffe
 - gewöhnliche und
 - zu ersetzende Wirkstoffe (die die Ausschlusskriterien, aber auch die Rückausnahmekriterien²¹⁰ erfüllen) enthält, und die
- Wirkstoffliste für das vereinfachte Zulassungsverfahren²¹¹ (in Anhang I der BP-VO), in die durch Kommissionsverordnung nach Stellungnahme der ECHA Wirkstoffe aufgenommen werden²¹², die
 - a. nicht einzustufen sind (gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [34]) als
 - explosiv/leicht entzündbar oder organisches Peroxid,
 - ätzend Kat. 1A, 1B oder 1C, Inhalations- oder Hautallergen (H334, H317),
 - akut toxisch Kat. 1-3,
 - spezifisch zielorgantoxisch,
 - keimzellmutagen, karzinogen oder reproduktionstoxischer Stoff, Kat.1A, 1B oder 2 oder
 - Laktationsgefährlich.
 - b. keine zu ersetzenden Wirkstoffe (s. u.) sind,
 - c. keine neuro- oder immunotoxischen Eigenschaften haben oder wenn sie
 - d. anderweitig „*ebenso besorgniserregend sind*“, ohne dass dies weiter definiert oder auf eine andere Verordnung, insbesondere REACH [22], Bezug genommen wird.

²⁰⁷ Art.3, Abs.1, Lit.d, BP-VO

²⁰⁸ Art.55, Abs.2, BP-VO

²⁰⁹ Art.9, Abs.2, BP-VO, <https://echa.europa.eu/de/regulations/biocidal-products-regulation/approval-of-active-substances/list-of-approved-active-substances> bzw. <https://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/de/Biozide/Wirkstoffe/Genehmigte-Wirkstoffe/Genehmigte-Wirkstoffe.html>

²¹⁰ Art.5, Abs. 1 und 2, BP-VO

²¹¹ Art.25, BP-VO

²¹² Art.28, BP-VO

Die zuvor genannten, „zu ersetzenden Stoffe“²¹³ sind definiert als Stoffe,

- a) die trotz der Ausschlusskriterien (s. Kap. 6.5.4.1) genehmigt wurden,
- b) als Inhalationsallergen eingestuft sind (H334 [34]),
- c) einen deutlich niedrigeren Referenzwert innerhalb derselben Produkt- und Verwendungsart haben (beispielsweise ADI²¹⁴, akute Referenzdosis oder AEL²¹⁵),
- d) zwei der PBT-Kriterien erfüllen, d. h. persistent, bioakkumulierbar oder toxisch (gem. Anh.XIII, Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 [22]),
- e) deren toxikologische Effekte bei der spezifischen Verwendung trotz sehr restriktiver Schutzmaßnahmen Anlass zur Besorgnis geben oder die
- f) einen signifikanten Anteil unwirksamer Isomere oder Verunreinigungen enthalten.

Außer Wirkstoffen betrachtet die BP-VO in Biozidprodukten „*bedenkliche Stoffe*“²¹⁶, d. h. Stoffe, die als gefährlich einzustufen sind (gemäß [34]) und deren Einstufung (aufgrund ihrer Menge im Produkt) auch Einfluss auf die Einstufung des Produkts hat.

6.5.3.2 Produktverfahren

Produkte können national zugelassen werden (s. Kap. 6.5.3.2.1) und sollen auf Antrag von anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden, (s. Kap. 6.5.3.2.3). Oder sie können direkt unionsweit zugelassen werden (s. Abbildung 16). Ähnliche Produkte eines Herstellers können als „*Produktfamilie*“²¹⁷ in einem Verfahren zugelassen werden²¹⁸.

6.5.3.2.1 Zulassungsverfahren

Das Zulassungsverfahren untergliedert sich in

- die Zulassung in einem Mitgliedstaat (nationale Zulassung)²¹⁹ und
- die Anerkennung durch die anderen MS, in denen dies beantragt wird (gegenseitige Anerkennung)²²⁰ oder
- die Unionszulassung für die gesamte EU²²¹.

Am nationalen Zulassungsverfahren sind nur die nationalen Behörden beteiligt. Bei der gegenseitigen Anerkennung, die auch parallel zur Erstzulassung beantragt werden kann, können die betroffenen Mitgliedstaaten die Bewertung kommentieren. Die Unionszulas-

²¹³ Art.10, BP-VO

²¹⁴ ADI = Acceptable daily intake (akzeptable tägliche Ausnahme)

²¹⁵ AEL = Acceptable exposure level (akzeptable Expositionsdosis), Beurteilungsmaßstab im Biozidverfahren

²¹⁶ Art.3, Lit.f, BP-VO

²¹⁷ Art.3, Abs.1, Lit.s, BP-VO

²¹⁸ Art.17, Abs.3, und Art.19, Abs.6, BP-VO

²¹⁹ Art.29, BP-VO

²²⁰ Art.32 ff, BP-VO

²²¹ Art.41 ff BP-VO

sung wird von der ECHA koordiniert, von einem Mitgliedstaat bewertet und von der Kommission entschieden, so dass sie 210 + x Tage länger dauert (s. Tabelle 14, Pkt. 4 und 5). Sie kann aber nur für Biozidprodukte

- mit normalen Wirkstoffen (keine Ausschlusskandidaten²²²),
- für die in der gesamten Union ähnliche Verwendungsbedingungen gelten²²³ sowie
- für folgende Produkttypen beantragt werden:
 - PT 1, 3-5, 18, 19: ab 01.09.2013 für Biozidprodukte mit neuen Wirkstoffen,
 - PT 2, 6 und 13: ab 01.01.2017,
 - PT 7-12, 16, 22: ab 01.01.2020 (für PT 14, 15, 17, 20 und 21 kann *keine* Unionszulassung beantragt werden²²⁴).

Tabelle 14 listet die Verfahrensschritte des nationalen und unionsweiten Zulassungsverfahrens, wie sie in der BP-VO enthalten sind, auf.

Tabelle 14: Zeitregime der Biozidprodukte-Zulassung

	Ablauf des BP-Zulassungsverfahrens		Akteur	Zeitraum (Tage)	Quelle (BP-VO) [21]	
					national	unionsweit
1.	Antragstellung (im Mitgliedstaat / bei der ECHA)		Antragsteller	-	Art.29, Abs.2	Art.43, Abs.1
2.	Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfung des Antrags (als Validierung bezeichnet)		RMS	30	Art.29, Abs.2	Art.43, Abs.3
	• gegebenenfalls Nachlieferungen:		Antragsteller	90	Art.29, Abs.3	Art.43, Abs.4
	• gegebenenfalls Validierung der Nachlieferung:		RMS	30		
3.	<u>Bewertungsberichtsentwurf</u>		RMS Antragsteller	335 + 30	Art.30, Abs.1; Art.30, Abs.3, Lit.b	Art.44, Abs.1
	• gegebenenfalls Nachlieferungen		Antragsteller	180	Art.30, Abs.2	Art.44, Abs.2
4.a	<u>Stellungnahme</u> (bei Unionszulassung)		ECHA	180	-	Art.44, Abs.3
4.b	<u>Zusammenfassung der Eigenschaften</u> (SPC)		ECHA	30	-	Art.44, Abs.4
5.	ZulassungsVO oder Nicht-Zulassungsbeschluss		Kommission	-	-	Art.44, Abs.5; gegebenenfalls Art.37(1)
6.a	Gegenseitige Anerkennung, parallel	Validierung	weiterer MS	k.A.	Art.34, Abs.4	-
		Prüfung des SPC	weiterer MS	90	Art.34, Abs.5	-
		Zulassung	weiterer MS	30	Art.34, Abs.6	-

²²² gem. Art.5, BP-VO

²²³ Art.42, Abs.1, BP-VO

²²⁴ Art.42, Abs.1, BP-VO

	Ablauf des BP-Zulassungsverfahrens	Akteur	Zeitraum (Tage)	Quelle (BP-VO) [21]		
				national	unionsweit	
6.b	Gegenseitige Anerkennung, nachfolgend:	Validierung	weiterer MS	30	Art.33, Abs.2	-
		Prüfung des SPC	weiterer MS	90	Art.33, Abs.2 (vorbehaltl.35-37)	-
		Zulassung	weiterer MS	30	Art.33, Abs.3	-

Unterstrichen sind die Dokumente / Ergebnisse des Zulassungsverfahrens
 RMS: Zulassungsbehörde des bewertender Mitgliedstaats („Reporter Member State“);
 MS: Mitgliedstaat der EU,
 VO: Verordnung;
 SPC: Zusammenfassung der Produkteigenschaften (summary of product characteristics)

6.5.3.2.2 Vergleichende Bewertung von Biozidprodukten

Bestandteil der nationalen oder der Unionszulassung eines Biozidprodukts, das einen zu ersetzenden Wirkstoff²²⁵ enthält, ist eine „vergleichende Bewertung“²²⁶. Produkte werden beschränkt oder untersagt, wenn die vergleichende Bewertung ergibt, dass es bereits zugelassene Biozidprodukte oder nicht-chemische Methoden für die beantragten Verwendungszwecke gibt, das / die

- ein deutlich geringeres Gesamtrisiko darstellt,
- hinreichend wirksam ist,
- „mit keinen anderen wesentlichen wirtschaftlichen oder praktischen Nachteilen verbunden ist“, und
- die chemische Vielfalt der Wirkstoffe ist ausreichend, um das Entstehen einer Resistenz beim Ziel-Schadorganismus zu minimieren²²⁷.

Bei Gefahr für die öffentliche Gesundheit (auch: die Tiergesundheit oder Umwelt) kann ein Biozidprodukt ausnahmsweise für 180 Tage zugelassen werden, wenn diese mit anderen Mitteln nicht eingedämmt werden kann. Auf Antrag des Mitgliedstaats kann die Kommission diese Ausnahmeregelung um maximal 550 Tage verlängern²²⁸.

6.5.3.2.3 Gegenseitige Anerkennung

National zugelassene BP können über das Verfahren der ‚gegenseitigen Anerkennung‘ auch in weiteren Mitgliedstaaten vertrieben und verwendet werden. Das Anerkennungsverfahren kann parallel²²⁹ oder im Anschluss an die nationale Zulassung (nachfol-

²²⁵ Art.10, Abs.1, BP-VO

²²⁶ Art.23 und Anh.VI, BP-VO

²²⁷ Art.23, Abs.3, BP-VO

²²⁸ Art.55, Abs.1, BP-VO

²²⁹ Art.34, Abs.4-6, BP-VO

gend)²³⁰ beantragt werden. Grundsätzlich verlangt die BP-VO die „*Anerkennung ... unter den gleichen Bedingungen*“²³¹. Für die Produktarten 15, 17 und 20 kann sie verweigert werden, da Wirbeltiere in Deutschland unter Naturschutz stehen und nur ausnahmsweise bekämpft werden dürfen²³². Weitere Gründe, die Anerkennung abzulehnen oder die Bedingungen anzupassen, sind:

- wenn dies mit dem Schutz der Gesundheit (auch: der öffentlichen Ordnung, des Kulturguts, der Umwelt oder weil der Schädling nicht in schädlichen Mengen vorkommt) begründet werden kann²³³. In diesem Fall muss sich der Mitgliedstaat aber um eine Einigung mit dem Antragsteller bemühen²³⁴.
- wenn eine andere Zulassungsbedingung (beispielsweise Wirksamkeit, Resistenzbildung) bezweifelt wird, wofür der Überprüfungszeitraum aber mehrfach verkürzt wurde, oder
- ergänzende nationale Rechtsvorgaben.

In diesem Fall wird eine Koordinierungsgruppe aus Mitgliedstaatenvertretern gebildet, die sich 60 Tage um eine Einigung bemüht. Gelingt das nicht, nimmt die ECHA innerhalb von 120 Tagen Stellung, wobei sie dem Antragsteller zuvor 30 Tage Zeit zur Stellungnahme gibt. Bevor die ECHA Stellung nimmt, gibt sie dem Antragsteller 30 Tage Zeit, Stellung zu nehmen²³⁵. Misslingt die Einigung, entscheidet die Kommission²³⁶.

Dagegen darf ein Produkt mit Ausschlusskandidat-Wirkstoff (s. Kap. 6.5.4.1) nur anerkannt werden, wenn mindestens eine der Rückausnahmebedingungen auch in dem betroffenen Mitgliedstaat zutrifft²³⁷.

6.5.3.2.4 BP mit geringem Risiko

Die Bezeichnung „*mit geringem Risiko*“ wird in der BP-VO nicht verwendet. Um die Vergleichbarkeit von PSM- und BP-Verfahren herzustellen, wird sie aber im Rahmen dieser Arbeit aus der PSM-Regulation übernommen. Der Bedarf an solchen Produkten drückt

²³⁰ Art.33, Abs.2-3, BP-VO

²³¹ Art.32, Abs.2, BP-VO

²³² Art.37, Abs.4, BP-VO

²³³ Art.37, Abs.1, BP-VO

²³⁴ Art.37, Abs.2, BP-VO

²³⁵ Art.35-38, BP-V

²³⁶ Art.36, Abs.1-3 und Art.37, Abs.2, Lit.b, BP-V

²³⁷ Art.5, Abs.2, BP-V

sich im Biozidbereich im „vereinfachten Zulassungsverfahren“²³⁸ aus, das gewährt wird, wenn das Produkt

- ausschließlich Wirkstoffe aus Anhang I der BP-VO enthält,
- keinen bedenklichen Stoff (s. Kap.6.5.3.1.1) und
- keine Nanomaterialien enthalten sind,
- keine persönliche Schutzausrüstung erforderlich ist und
- das Produkt trotzdem hinreichend wirksam ist²³⁹.

Das vereinfachte Verfahren dauert nur 90 Tage, plus gegebenenfalls 90 Tage für Nachlieferungen sowie weitere 90 Tage für ihre Bewertung²⁴⁰, und gilt für die gesamte EU (ohne gegenseitige Anerkennung)²⁴¹. Der Antrag auf vereinfachte Zulassung ist bei der ECHA einzureichen, wird aber von einem Mitgliedstaat bewertet²⁴². Bezweifelt anschließend ein anderer Mitgliedstaat die Erfüllung der Voraussetzungen, kann dieser die Koordinierungsgruppe²⁴³ aus Mitgliedstaatenvertretern befassen²⁴⁴. Auch für ein vereinfacht zugelassenes BP dürfen auf dem Etikett und in der Werbung keinesfalls Begriffe wie „Biozidprodukt mit niedrigem Risikopotenzial“, „ungiftig“, „unschädlich“ verwendet werden²⁴⁵.

6.5.3.2.5 Geringfügige Verwendungen

Ist ein in einem Mitgliedstaat zugelassenes Biozidprodukt für einen anderen Mitgliedstaat „von allgemeinem Interesse“, kann die Anerkennung auch durch amtliche oder wissenschaftliche Stellen, die mit der Schädlingsbekämpfung oder dem Schutz der öffentlichen Gesundheit befasst sind, mit Zustimmung des Zulassungsinhabers beantragt werden. Die beantragende Stelle hat die gleichen Rechte und Pflichten wie andere Zulassungsinhaber²⁴⁶.

6.5.4 Bedingungen für die Biozidwirkstoffgenehmigung und -produktzulassung

Ein Wirkstoff wird genehmigt, wenn mindestens ein Biozidprodukt, das diesen Wirkstoff enthält²⁴⁷, folgende Kriterien erfüllt:

²³⁸ Art.27, Abs.1, BP-V

²³⁹ Art.25, BP-V

²⁴⁰ Art.26, Abs.3 und 4, BP-V

²⁴¹ Art.27, Abs.1, BP-V

²⁴² Art.26, Abs.1, BP-V

²⁴³ Art.35, Abs.1, BP-V

²⁴⁴ Art.27, Abs.2, BP-V

²⁴⁵ Art.69, Abs.2, und Art.72, Abs.3, BP-V

²⁴⁶ Art.39, BP-V

²⁴⁷ Art.4, Abs.1, in Verbindung mit Art.19, Abs.1, Lit.b, BP-VO

- Wirksamkeit,
- keine unannehmbaren Wirkungen auf die Zielorganismen (Resistenz, Leiden der Wirbeltierzielorganismen),
- keine „*unannehmbare Wirkungen auf die Gesundheit*“ (inkl. über Trinkwasser, Lebens- oder Futtermittel, Luft u.ä.) und auf die Umwelt,
- die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Biozidprodukts sind „*annehmbar*“,
- Nachweismethoden sind vorhanden,
- Rückstandshöchstgehalte für die Wirkstoffe in Lebens- und für Futtermittel wurden unter bestimmten Bedingungen festgelegt,
- falls Nanomaterialien enthalten sind, erfolgte eine gesonderte Bewertung [21].

Die Zulassungsbedingungen, insbes. hinsichtlich des Risikos für den Menschen, sind:

Biozid-Wirkstoff-Genehmigung:	BP-Zulassung:
<ul style="list-style-type: none">• dass die Datenanforderungen in Anhang II erfüllt sind²⁴⁸, s. Tabelle 16 (Kap.6.5.4.2.2)	<ul style="list-style-type: none">• dass die enthaltenen Wirkstoffe für die betreffende Produktart genehmigt sind²⁴⁹,• Angaben und Studien gemäß Anhang III sowie für jeden Wirkstoff ein Dossier (oder eine Zugangsbescheinigung dazu) mit den Angaben und Studien gemäß Anhang II²⁵⁰.
<ul style="list-style-type: none">• „<i>dass mindestens ein Biozidprodukt, das diesen Wirkstoff enthält, die Kriterien in Artikel 19 Absatz 1 Buchstabe b erfüllt</i>“²⁵¹ s. Tabelle 16 (Kap.6.5.4.2.2)	<ul style="list-style-type: none">• insbes. dass „<i>das Biozidprodukt bei einer der Zulassung entsprechenden Verwendung ... weder selbst noch aufgrund seiner Rückstände ... unannehmbare Wirkungen auf die Gesundheit ... weder direkt noch über das Trinkwasser, über Lebens- oder Futtermittel oder über die Luft</i>“ hat²⁵² [21].

In Verbraucherprodukten sind Wirkstoffe nicht zulässig, die folgendermaßen (gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [34]) eingestuft sind²⁵³ [21]:

- akute orale oder dermale Toxizität der Kategorie 1-3,

²⁴⁸ Art.6, Abs.1, Lit.a und b, bzw. Art.95, Abs.1, BP-VO

²⁴⁹ Art.19, Abs.1, Lit.a, BP-VO

²⁵⁰ Art.20, Abs.1, Lit.a, BP-VO

²⁵¹ Art.4, Abs.1, BP-VO

²⁵² Art.19, Abs.1, Lit.b, BP-VO

²⁵³ Art.19, Abs.4, BP-VO

- akute inhalative Toxizität, Kat. 1-3, (Gas, Staub / Nebel) bzw. der Kat. 1 oder 2 (Dampf),
- krebserregend, mutagen oder reproduktionstoxisch (CMR), Kat. 1A oder 1B,
- persistent, bioakkumulierend und toxisch (PBT) oder sehr persistent und sehr bioakkumulierend (vPvB) gemäß Anh. XIII, REACh-VO [22],
- endokrinschädigende Eigenschaften oder
- entwicklungsneurotoxische oder -immunotoxische Eigenschaften.

6.5.4.1 Stoffbezogene Ausschlusskriterien für Biozidwirkstoffen

Der Wirkstoffbewertung sind Ausschlusskriterien vorangestellt. Ein Wirkstoff wird bereits vor der Bewertung abgelehnt, wenn er folgendermaßen zu bewerten ist²⁵⁴ (Verfahren zur Harmonisierung der Einstufung und Kennzeichnung, CLH):

- CMR, Kat. 1A oder 1B,
- endokrinschädigend (sowie im Umweltbereich PBT oder vPvB)²⁵⁵ [21].

Im nächsten Absatz werden Bedingungen genannt, unter denen diese Stoffe doch für einen reduzierten Zeitraum von fünf Jahren²⁵⁶ und als „zu ersetzender Wirkstoff“²⁵⁷ (s. Kap. 6.5.3.1.1) markiert genehmigt werden können:

- die Exposition ist vernachlässigbar (insbes. Verwendung unter Bedingungen, mit denen *„sichergestellt werden soll, dass der Kontakt mit Menschen und die Freisetzung in die Umwelt ausgeschlossen sind“*),
- der Wirkstoff unbedingt erforderlich ist, um eine ernste Gefährdung zu vermeiden oder die Nicht-Genehmigung unverhältnismäßige negative Folgen für die Gesellschaft hätte und
- *„die Verfügbarkeit geeigneter und ausreichender alternativer Stoffe bzw. Techniken“* nicht gegeben ist²⁵⁸ [21].

6.5.4.2 Risikobewertung

Im Biozidbereich wurde der Begriff *„Risiko“* bereits in der Biozidrichtlinie (BPD) [173] verwendet, aber nicht definiert. Sie definierte ein *„Biozidprodukt mit niedrigem Risikopotenzial“*²⁵⁹ als Produkt, das folgende Stoffe nicht enthält:

²⁵⁴ Art.6, Abs.1, in Verbindung mit Anhang II, Teil 1, Nr.12, BP-VO

²⁵⁵ Art.5, Abs.1, BP-VO

²⁵⁶ Art.4, Abs.1, BP-VO

²⁵⁷ Art.10, BP-VO

²⁵⁸ Art.5, Abs.2, BP-VO

²⁵⁹ Art.2, Abs.1, Lit.c, BPD

- bestimmte, als gefährlich eingestufte Stoffe (CMR, sensibilisierend oder bioakkumulierend und schwer abbaubar)²⁶⁰, noch
- „*bedenkliche Stoffe*“²⁶¹ (d. h. als gefährlich eingestufte Stoffe, die zur Einstufung des Produkts führen),

womit aber nur die Gefahreigenschaften, die das Produkt darstellt (engl. hazard), und nicht das mit der Verwendung verbundene Risiko beschrieben wird. „*Exposition*“, als Teilschritt der Risikobewertung, wurde im Textteil der früheren Richtlinie nur zwei Mal im Sinn von ‚Stoffkontakt‘ verwendet.

Die aktuelle BP-VO [21] verwendet den Begriff „*Exposition*“ im Artikelteil zehnmal, sieben mal davon qualitativ als ‚Stoffkontakt‘, dreimal als toxikologischer Begriff (beispielsweise „*annehmbare Anwenderexposition*“, „*spezifisch zielorgantoxisch bei einmaliger ... Exposition*“ oder „*Wert der annehmbaren Exposition*“). „*Risiko*“ wird im Artikelteil der BP-VO elfmal verwendet (zusätzlich in Kombination, beispielsweise „*Risikopotenzial*“, „*Risikobewertung*“, „*Risikominderungsmaßnahmen*“, „*Gesamtrisiko*“), aber ebenfalls nicht definiert. Ohne Verwendung des „*Risiko*“-Begriffs verweist sie als Bedingung für die Zulassung auf ihren Anhang: „*Nach den gemeinsamen Grundsätzen des Anhangs VI ... wurde nachgewiesen, dass das Biozidprodukt ... unannehmbare Wirkungen auf die Gesundheit ...*“²⁶² hat. Die Risikobewertung soll anhand der Informationen und Studien, die der Antragsteller gemäß den „*Datenanforderungen*“²⁶³ einzureichen hat, erfolgen, unter Berücksichtigung der

- ‚realistischen Worst-case-Bedingungen‘, d. h. ungünstigen, aber möglichen Verwendungsbedingungen, jedoch keine Unfälle, sowie
- Kumulations- und Synergieeffekte²⁶⁴

sowie der „*einheitlichen Grundsätze*“²⁶⁵ in Anhang VI der BP-VO, die im folgenden beschrieben werden.

6.5.4.2.1 „*Grundsätze*“ zur Risikobewertung von Biozidprodukten

Der Begriff „*Grundsätze*“ wird in der Überschrift von Kapitel IV der BP-VO (Art. 17 - 24) verwendet und bezeichnet den Anhang VI der früheren BPD [173] bzw. der heutigen BP-

²⁶⁰ Art.10, Abs.1, BPD

²⁶¹ Art.2, Abs.1, Lit.e, BPD

²⁶² Art.19, Abs. 1, Lit. b, Nr. iii, BP-VO

²⁶³ Anh.II und III, BP-VO

²⁶⁴ Art.19, Abs.2, in Verbindung mit Anhang VI, BP-VO

²⁶⁵ Art.19, Abs.1 Lit b BP-VO

VO [21]. Der Begriff „Risiko“ wird in Anhang VI der BP-VO nicht definiert, sondern die Begriffe

- „Risikocharakterisierung“ als „Abschätzung ... schädlicher Wirkungen ... infolge einer ... Exposition“²⁶⁶ und
- „Ermittlung der Exposition“ als „Feststellung der Emissionen, der Ausbreitungswege und -geschwindigkeit eines ... Stoffs ... sowie seiner Umwandlung bzw. seines Abbaus ...“ werden beschrieben.

Dieser Anhang der BP-VO listet 78 einzelne Aussagen auf, in denen der Begriff „Risiko“ dreimal selbst und 41-mal in Kombination vorkommt. In nachfolgender Tabelle 15 wurden die wichtigsten Risikoaussagen fünf thematischen Punkten zugeordnet.

Tabelle 15: Aussagen zum ‚Risiko‘ im ‚Grundsätze‘-Anhang Nr.VI der Biozidverordnung [21]

	Anhang VI, BP-VO
1. Auftrag:	<ul style="list-style-type: none"> • „Eine Risikobewertung des Wirkstoffs ... ist immer erforderlich“ (Nr.4), • „Risikobewertungen werden ... für alle ... bedenklichen Stoffe durchgeführt.“ (Nr. 5). • „In jedem Fall wird eine Risikobewertung für den ... Wirkstoff durchgeführt. Sofern ... bedenkliche Stoffe enthalten sind, wird ... eine Risikobewertung für jeden dieser Stoffe vorgenommen.“ (Nr.14).
2. Paradigma der Risikobewertung:	<ul style="list-style-type: none"> • „im Rahmen der Risikocharakterisierung (wird) ein Vergleich ... mit der ... Dosis ..., der die Population ausgesetzt ist, vorgenommen. Kann kein Referenzwert bestimmt werden, so wird der qualitative Ansatz verfolgt.“ (Nr. 35). • „Die bewertende Stelle prüft das Verhältnis zwischen der Exposition und der Wirkung.“ (Nr.60) • „Die Ergebnisse eines Vergleichs der Exposition gegenüber den ... Referenzwerten ... fließen in die Gesamtrisikobewertung ... ein.“ (Nr.17).
3. Quantifizierung:	<ul style="list-style-type: none"> • „Sofern eine quantitative Risikobewertung nicht möglich ist, wird eine qualitative Bewertung durchgeführt.“ (Nr.4), • „Sofern keine quantitativen Ergebnisse vorliegen, werden die ... qualitativen Bewertungen ... einbezogen.“ (Nr.17). • „Kann kein Referenzwert bestimmt werden, so wird der qualitative Ansatz verfolgt.“ (Nr.35)
4. Expositionsrelevante Parameter:	<ul style="list-style-type: none"> • „Die Risikobewertung <ul style="list-style-type: none"> – deckt die ... normale Verwendung ... sowie ein realistisches Worst-case-Szenario ab“ (Nr.14). – berücksichtigt „Wirkungen, die sich aus der Verwendung ... ergeben, sowie die ... exponierten Populationen“ (Nr.22), – „berufsmäßige Verwender, nichtberufsmäßige Verwender, durch die Umwelt direkt oder indirekt exponierte Personen.“ (Nr.24),
5. Toxikologische Parameter:	<ul style="list-style-type: none"> • „die Risikobewertung (umfasst) <ul style="list-style-type: none"> – die Ermittlung schädlicher Wirkungen und

²⁶⁶ Begriffsbestimmungen, Lit.d, Anhang VI, BP-VO

Anhang VI, BP-VO	
ter:	<ul style="list-style-type: none"> – möglichst die Festlegung ... von NOAEL-Werten ... (sowie) gegebenenfalls eine Ermittlung der Dosis (Konzentration) / Wirkungs-Beziehung und – eine Ermittlung der Exposition sowie – eine Risikocharakterisierung“ (Nr.16). • Die folgenden „Wirkungen“ werden genannt: <ul style="list-style-type: none"> – Reizung, ätzende Wirkung, Sensibilisierung, – akute Toxizität, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, – Mutagenität, Karzinogenität, Fortpflanzungstoxizität (Reproduktionstoxizität), – Neuro- und Immuntoxizität, – Störung des Hormonsystems, andere besondere Eigenschaften, – Wirkungen aufgrund physikalisch-chemischer Eigenschaften. (Nr.23)

6.5.4.2.2 Toxikologische Datenanforderungen

In Tabelle 16 sind die gemäß BP-VO [21] vorzulegenden toxikologischen Untersuchungen zusammengestellt. Die Zulassungsstelle muss den Antragsteller darauf hinweisen²⁶⁷, dass er auf einige Untersuchungen verzichten kann (Datenverzicht, Waiving), wenn

- die Exposition gering ist,
- die Daten wissenschaftlich nicht erforderlich oder
- aus faktischen Gründen nicht zu generieren sind²⁶⁸.

Tabelle 16: Toxikologische Untersuchungen im Rahmen des Biozid-Wirkstoff- und Produktverfahrens

Toxikologische Prüfungen		Methode (Teil B, S.141ff, [65])		Biozid-WS, [21], Anh.IIA, Nr. ²⁶⁹	Biozid-Produkte, [21] Anh.IIIA, Nr.
systemische Effekte:					
1.	Akute Toxizität:	oral	B.1 bis/ tris	8.7.1	8.5
		dermal	B.3 (OECD 402)	8.7.3	-
		inhalativ	B.2 (OECD 403)	(8.7.2)	-
2.	Subakute Tox. (28d)	B.7 (oral); B.8 (inhal.); B.9 (dermal)		8.9.1 oder	-
3.	Subchronische Toxizität (90 d):	oral	B.26 (Nager: Ratte)	8.9.2	-
			B.27 (Nicht-Nager: Hund)		
		dermal	B.28	-	-
	inhalativ	B.29	-	-	

²⁶⁷ Art.81, Abs.2, BP-VO

²⁶⁸ Art. 21, Abs. 1, BP-VO

²⁶⁹ Ziffern in Klammern sind mit Bedingungen verknüpft

Toxikologische Prüfungen		Methode (Teil B, S.141ff, [65])	Biozid-WS, [21], Anh.IIA, Nr. ²⁶⁹	Biozid-Produkte, [21] Anh.IIIA, Nr.
4.	Chronische Tox. + Kanzerogenität (oral)	B.30 (chron.Tox., Ratte)	8.9.3: >12 Monate	-
		B.32 (Kanzerogenität, Ratte <u>und</u> Maus)	8.11 / 8.11.2	-
		B.33 (kombinierte chronische Tox. / Kanz.,Ratte)	8.11.1	-
5.	Toxikokinetik (ADME):	B.36	8.8	-
6.	Hautresorption:	B.44 (in vivo) oder B.45 (in-vitro); (gegebenenfalls OECD 428)	(8.7: OECD)	8.6 wenn Expo
7.	Reprotoxizität:	B.31 Entwicklungstoxizität (pränatal) ;	8.10.1	-
		B.35 Reprotox. (2 Generationen);	8.10.2	-
		B.34 Reprotox. (1 Generation);	-	-
8.	Mutagenität:	B.10 Chromosomenaber. (in vitro, Säugerzellen); B.13./14. Rückmutation (Bakterien); B.17. Genmutagenität, (in vitro, Säugerzellen)	8.5.1-3	-
		B.11, B.12, B.24	-	-
		B.15, B.16, B.18 – B.23, B.25, B.39	-	-
9.	Neurotoxizität:	B.43. (Nagetiere); B.37. verzögerte Neurotox. Phosphororganische Substanzen (akut) B.38. verzögerte Neurotoxizität bei Phosphororganika (subakut)	-	-
10.	Immunotox.:	-	-	-
11.	Endokrine Eigenschaften	OECD-Test No. 21, 455 oder 457 (Setion 4)	-	-
lokale Effekte:				
12.	Reizung (Haut):	B.4 (B.40)	8.1	8.1
13.	Reizung (Augen):	B.5	8.2	8.2
14.	Sensibilisierung:	B.6 (B.42)	8.3: B42	8.3: B42
15.	Foto-Toxizität:	B.41	-	-

6.5.4.2.3 Verwendungsspezifische Datenanforderungen

Die Genehmigung bzw. Zulassung erfolgt nicht pauschal, sondern bezogen auf

- eine Produktart²⁷⁰, unter Vorgabe
- der Verwenderkategorien²⁷¹ und von
- „Art der Verwendung und Verwendungsbereich“ bzw. „Bedingungen für ... die Verwendung“²⁷².

Dazu werden qualitative und quantitative Angaben vom Antragsteller gefordert (Anhang II und III, BP-VO [21]):

BP-Datenforderung für WS (Anh.II, BP-VO)	Datenforderung für Produkte (Anh.III, BP-VO)
7.1. Anwendungsbereiche und 7.2 Produktart,	
7.3. Beschreibung der Verwendungsmuster,	
7.4. Anwenderkategorie (industrielle Facharbeiter, berufsmäßige Verwender, Verbraucher),	
7.5. Vermarktungsmenge pro Jahr,	
7.6. Angaben zur Exposition (gemäß Anhang VI, BP-VO)	
	7.6. Anwendungsmethode und 7.9. Gebrauchsanleitung
	7.7. Aufwandmenge und Endkonzentration in dem System, in dem das Produkt verwendet wird, beispielsweise Kühlwasser,
	7.8. Anzahl und Zeitpunkte der Verwendungen, inkl. klimatisch bedingte Unterschiede, Warte- und Clearance-Zeiten, Rückzugsfristen usw.
	7.10 Angaben zur Exposition in Übereinstimmung mit Anhang VI
	8.8. Rückstandsuntersuchungen an Lebens- und Futtermitteln, gegebenenfalls Fütterungs- und Metabolismus-Untersuchungen an Nutztieren.

6.5.4.3 Nutzenabwägung bei BP

Ein abschlägig bewerteter Biozidwirkstoff kann auf begründeten Antrag eines Mitgliedsstaats, der ihn für „wesentlich“ hält, von der Kommission dennoch für dessen Staatsgebiet genehmigt werden²⁷³ [30]. Biozidprodukte können trotz des Bewertungsergebnisses, dass die gesundheitlichen Wirkungen ‚unannehmbar‘ sind, zugelassen werden, „wenn die Nichtzulassung des Biozidprodukts – verglichen mit dem Risiko ..., das sich aus der Verwendung des Biozidprodukts ... ergibt – unverhältnismäßige negative Folgen für

²⁷⁰ Art.4, Abs.2, bzw. Art.22, Abs.2, Lit.j in Verbindung mit Anhang V, BP-VO

²⁷¹ Art.4, Abs.3, Lit.e bzw. Art.22, Abs.2, Lit.m, BP-VO

²⁷² Art.4, Abs.3, Lit.d bzw. Art.22, Abs.1, BP-VO

²⁷³ Art.22, Verordnung (EU) Nr.1062/2014

*die Gesellschaft hätte*²⁷⁴ [21]. Beispielsweise können Sportler oder Soldaten nicht ohne Vergrämungsmittel (Repellents) in Länder mit Krankheiten-übertragenden Insekten geschickt werden.

²⁷⁴ Art.19, Abs.5, BP-VO

6.6 REACH – Zulassung besonders besorgniserregender Stoffe

6.6.1 Chemiegeschichte

Einer der frühesten Hinweise auf chemische Aktivitäten des Menschen – die Verschwe-
lung von Birkenrinde zu Birkenpech als Klebstoff – ist rund 200 000 Jahre alt [177]. Im
Vorderen Orient haben „*neolithische Gemeinschaften ... ab ca. 6500 v. Chr. Brenntempe-
raturen von weit über 1000° C erzeugt. Entsprechende Temperaturen werden um 5500 v.
Chr. erstmals dazu benutzt, Kupfererze zu schmelzen und zu verhütten*“ [178], wobei
auch Glasperlen ausschmelzen konnten. Dass diese Tätigkeiten nicht ohne gesundheitli-
che Auswirkungen blieben, zeigt sich bei archäologischen Funden: „*Klassische Berufs-
krankheiten sind auch im Alten Ägypten nachgewiesen. So war beispielsweise die Koh-
lenstaub-Lunge ein Risikofaktor bei Töpfern, Metall-Schmelzern und Holzkohle-Herstel-
lern*“ [179]. Prävention war noch kein Thema, wie die medizinischen Papyri Smith und
Ebers (1650 – 1550 v. C.) belegen, die ausschließlich die Kurierung von Krankheiten be-
handeln. Erst mit Hippokrates von Kos (ca. 460 – 370 v. C.) ist belegt, dass die Ursache
bestimmter Krankheiten in der beruflichen Tätigkeit erkannt wurde: „*Der sich mit ... För-
derung der Metalle ... beschäftigende Arbeiter empfand ein einschnürendes Gefühl in der
Magengegend, seine Milz schwoll an, sein Bauch wurde hart, verstopft, mit Gas erfüllt;
die Gewebe entfärbten sich*“ [180]. Im 1. Jahrhundert n.C. berichtete Pedanios Dioskori-
des von Krankheiten durch Umgang mit Blei. Aufgrund der andauernden Exposition und
dem Interesse an der Gesundheit qualifizierter Arbeiter begannen chemikalienrechtliche
Regelungen im beruflichen Bereich.

6.6.1.1 Arbeitsschutz

Mitte des 13. Jahrhunderts führte der Dominikaner Albertus Magnus die Schriften des
Aristoteles wieder ein und begründete so das wissenschaftliche Denken in Europa. Das
erste Buch, das vollständig von Berufskrankheiten handelt, stammte 1533 / 34 von Para-
celsus („*De morbis fossorum metallicorum*“). Durch zunehmende Sektionen am Men-
schen in der Renaissance (beispielsweise durch Andreas Vesalius, 1514 – 1564) konnte
Bernadino Ramazzini im Jahr 1700 in seinem Werk „*Untersuchung von denen Krankhei-
ten der Künstler und Handwerker*“ („*De morbis artificum diatriba*“) die Symptome der
Goldschmiede und Syphillisärzte auf Quecksilbervergiftung zurückführen. 1775 identifi-
zierte Percival Pott erstmals eine Krebsform als beruflich bedingt „*und wies bereits auf
die lange Inkubationszeit zwischen Exposition und Auftreten des Tumors hin.*“ 1845 er-
schien A.C.L. Halforts „*Entstehung, Verlauf und Behandlung der Krankheiten der Künstler*

und Gewerbetreibenden“, das sich in seiner ersten Hälfte den Schadstoffen selbst widmet, u.a. den Vergiftungssymptomen [181].

Ab 1869 fanden die Ansprüche der Arbeiter in Deutschland Eingang in die Gesetzgebung. Die Gewerbeordnung verpflichtete die Arbeitgeber „zu thunlichster Sicherung der Arbeiter gegen Gefahr für Leben und Gesundheit“ [182]. Danach folgten:

- 1871 das Haftpflichtgesetz: es machte Bergwerks- und Fabrikbetreiber bei Arbeitsunfällen schadensersatzpflichtig, wenn ihnen ein Verschulden nachgewiesen werden konnte,
- 1883 das „Gesetz betreffend der Krankenversicherung der Arbeiter“: Industriearbeiter und Angestellte in Handwerk und Gewerbe waren nun krankenversicherungspflichtig, wobei sie 2/3 der Beträge zu tragen hatten,
- 1884 folgten das Unfallversicherungsgesetz,
- 1889 das Invaliditäts- und Altersversicherungsgesetz [183],

so dass Prävention zunehmend zum Gebot der Stunde wurde. 1925 erkannte die „Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf gewerbliche Berufskrankheiten“ dreizehn, überwiegend durch chemische Stoffe verursachte Erkrankungen als durch den Beruf bedingt an [184], beispielsweise Arsen, Blei, Quecksilber, Benzol, Ruß, Teer, Pech, Anthracen, Phosphor, Nitro- und Aminoverbindungen, Schwefel-Kohlenwasserstoffverbindungen und Paraffin.

1955 gründete die Deutsche Forschungsgemeinschaft eine Kommission, die gefährliche Stoffe am Arbeitsplatz bewerten und Grenzwerte festlegen sollte (MAK-Werte). Die erste Liste erschien 1956, nachdem ein erster Vorschlag 1938 nicht realisiert worden war, in den USA aber seit 1939 so genannte ‚Threshold Limit Values‘ oder ‚Maximum Allowable Concentrations‘ galten [185].

Dem Arbeitsschutz dienten auch die ab 1962 vom Europarat veröffentlichten ‚Yellow Books‘, die die ersten chemischen Stoffe hinsichtlich ihrer gefährlichen Eigenschaften einstufen, so dass Arbeitgeber und Beschäftigte sich erstmals leicht informieren und gegebenenfalls schützen konnten. Diese führten 1967 zur europäischen Stoffrichtlinie 67/548/EWG [51][53] (s. Kap. 5.2.1).

6.6.1.2 Beschränkung von Stoffen und Gemischen

Nach Massenvergiftungen durch PCB- (polychlorierte Biphenyle) verunreinigte Lebensmittel („Yusho“, Japan 1968) fasste die OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit) 1973 den Beschluss zur Beschränkung der Herstellung und Verwendung von

PCB. Der europäische Rat schuf 1976 daraufhin mit der Richtlinie 76/769/EWG die Möglichkeit zur Beschränkung der Vermarktung und der Verwendung chemischer Stoffe oder Gemische. Sie konnten sowohl generell, als auch nur teilweise (für bestimmte Verwendungen) verboten werden und betraf zunächst PCB (Polychlorierte Biphenyle), ein nicht brennbares Öl, und Vinylchlorid als Treibgas [191].

6.6.1.3 Neu- und Altstoffregulierung

In „den 70er Jahren begannen zahlreiche Mitgliedstaaten der EG mit der Einführung von Verfahren zur Anmeldung neuer ... Stoffe. ... Die Einführung divergierender ... Verfahren hatte jedoch u.a. eine Verzerrung des Gemeinschaftsmarktes zur Folge ... Unter diesen Umständen bestand die wirksamste Lösung darin, ein gemeinschaftsweit harmonisiertes Anmeldesystem einzurichten“ [192]. Dabei „beruhen beispielsweise die Wahl des Anmeldeverfahrens und die nach Vermarktungsmengen gestufte Prüfkonzeption auf den entsprechenden Entscheidungen des Rates der Europäischen Gemeinschaften“ [193]. Der Beginn der Meldepflicht für erstmals vermarktete Chemikalien wurde von der sog. Neustoffrichtlinie 1979 auf den 18.09.1981 gelegt [194].

Diese „neuen Stoffe“ waren ab einer Produktionsmenge von 10 kg/Jahr „*fünfundvierzig Tage vor dem Inverkehrbringen*“ bei der Behörde anzumelden. Für Stoffe „*von weniger als 1 Tonne je Jahr und Hersteller ... (waren) die Identität, die ... Kennzeichnung ... und die Menge*“ mitzuteilen. Ab 10 to/Jahr (Stufe 1) und 1.000 to/Jahr (Stufe 2) kamen Untersuchungen hinzu²⁷⁵. Aufgabe der Behörde war nur die Vollständigkeitsprüfung. Möglich waren aber auch „*etwaige Auflagen dieser Behörden*“. Aber die „*Mitgliedstaaten dürfen das Inverkehrbringen ... weder verbieten noch beschränken, wenn die Stoffe den Vorschriften dieser Richtlinie und ihrer Anhänge entsprechen*“. Das Ergebnis war die Neustoffliste (European List of Notified Chemical Substances, ELINCS) bei der europäischen Kommission [194]. Ab 1992 wurde zusätzlich eine „*Schätzung der ... Exposition (sofern bekannt)*“ gefordert. Die „*Behörde ... (nahm) eine Risikobewertung entsprechend den allgemeinen Grundsätzen ... vor*“ [57]. Diese ‚Grundsätze‘ wurden 1993 in der Richtlinie 93/67/EWG festgelegt [58]. Als Ergebnis wurden vier mögliche Schlussfolgerungen vorgegeben:

1. „*Der Stoff gibt zu keinerlei unmittelbarer Besorgnis Anlaß ...*,
2. *der Stoff gibt Anlaß zu Besorgnis*“, aber Nachforderungen werden zurückgestellt, bis die nächste Produktionsmengenschwelle erreicht ist,

²⁷⁵ Art.7, Abs.2, in Verbindung mit Anhang VIII, Richtlinie 79/831/EWG (6. Änderungsrichtlinie zur Richtlinie 67/548/EWG)

3. weitere Informationen werden unverzüglich angefordert,
4. die Behörde gibt Empfehlungen zur Risikominderung, beispielsweise Änderungen
 - der Einstufung, Verpackung oder Kennzeichnung,
 - des Sicherheitsdatenblattes,
 - der Vorsichts- bzw. Sofortmaßnahmen,
 - Maßnahmen zum Schutz von Mensch und/oder Umwelt [58].

„Bis Ende 2007 lagen in der Europäischen Gemeinschaft ca. 8.000 Neustoffanmeldungen vor“ [196].

Abbildung 17 zeigt die Entwicklung der Regulierung der industriell genutzten Chemikalien (analog zur Darstellung der Regulierung der LMZ, Arzneimittel, PSM und Bioziden in den vorhergehenden Kapiteln).

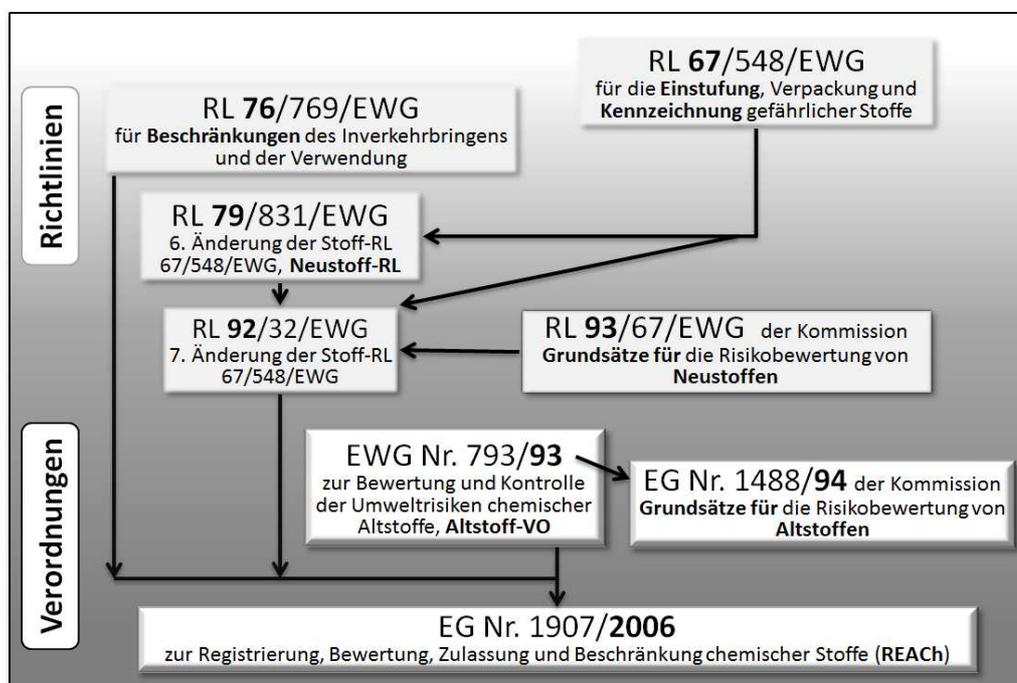


Abbildung 17: Entwicklung der europäischen Chemikalienregulierung (fett gedruckte Zahlen in der Rechtsaktnummer geben das Jahr des Inkrafttretens an, RL = Richtlinie, VO = Verordnung)

Um aber die neuen Stoffe identifizieren zu können, mussten die „alten“, bereits vor dem 18.09.1981 auf dem Markt befindlichen Stoffe erst identifiziert werden [194]. Dieses ‚European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances‘, „EINECS enthält 100 106 Eintragungen, von denen 33 000 aus dem European Communities‘ Core Inventory (ECOIN) und 67 000 von zusätzlichen Anmeldungen der Industrie stammen. Davon gelten 82 000 Stoffe als gut definiert und etwa 18 000 als unzulänglich definiert oder als ‚Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products and Biological materials‘ (UVBC-Stoffe)“ [197][198].

1993 wurde mit der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 für die Altstoffe ein europäisches Prüfverfahren initiiert. Allerdings waren „Angaben über die akute und subakute Toxizität des Stoffs; ... über krebserzeugende, erbgutverändernde und/oder fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften ... (und) sonstige Angaben, die für die Risikobewertung des Stoffs von Bedeutung sein könnten“ nur für 2 465 Stoffe, die „in Mengen über 1 000 Tonnen/Jahr hergestellt oder eingeführt“ wurden, zu liefern, um die sich die „Hersteller und Importeure ... in angemessener Weise ... zu bemühen (haben). Liegen jedoch keine Informationen vor, so sind die Hersteller und Importeure nicht gehalten, ... zusätzliche Tierversuche durchzuführen.“ Für weitere ca. 10 000 Stoffe, die „in Mengen von mehr als 10 und höchstens 1 000 Tonnen/Jahr hergestellt oder eingeführt“ wurden, waren nur Name, Menge, Einstufung und „Angaben über die nach vernünftigem Ermessen vorhersehbaren Verwendungszwecke des Stoffs“ zu übermitteln. Die restlichen 88 % der Altstoffe waren nicht betroffen [199]. Bis zum Jahr 2000 entstanden vier Prioritätenlisten (Kommissionsverordnungen (EG) Nr. 1179/94, 2268/95, 143/97, 2364/2000). Diese umfassten 139 Stoffe. Zur Risikobewertung wurde ebenfalls eine Grundsätzeverordnung der Kommission erstellt (Verordnung (EG) Nr. 1488/94 [200]), die größtenteils mit der Neustoff-Grundsätzeverordnung übereinstimmte, aber etwas weniger ausführlich war, beispielsweise die Schlussfolgerungen offenließ. 1997 verpflichtete sich der Verband der Chemischen Industrie (VCI), Deutschland, Daten zur akuten Toxizität für alle Stoffe ab einer Produktionsmenge von 1 to/Jahr innerhalb von 5 Jahren vorzulegen (außerdem: physikalisch-chemische Parameter, akute aquatische Toxizität und biologischer Abbau). Allerdings sollten diese Daten bei den VCI-Mitgliedsunternehmen verbleiben und den Behörden nur auf Verlangen vorgelegt werden [201].

6.6.1.4 REACH

Am 13.02.2001 legte die Kommission ein Weißbuch zur „Strategie für eine zukünftige Chemikalienpolitik“ vor [202]. Der Hintergrund war, dass Altstoffe im Vergleich zu Neustoffen unzureichend geregelt wurden, um einen angemessenen Gesundheitsschutz zu gewährleisten. Daher wurde im Jahr 2006 mit dem „Registrierungs-, Bewertungs- und Zulassungs- und Beschränkungsverfahren für chemische Stoffe“ (Verordnung (EG) 1907/2006) – nachfolgend ‚REACH-VO‘ genannt [22] – eine Vereinheitlichung der Vorschriften für Neu- und Altstoffe geschaffen und dabei die Beweislast auf die Unternehmen gelegt (Paradigmenwechsel). Zur Erfüllung der Verordnung ist es die Aufgabe der Hersteller, die Risiken, die mit den in Verkehr gebrachten Stoffen verbunden sind, zu identifizieren und zu beherrschen. Sie müssen gegenüber der Europäischen Chemikalienagentur aufzeigen, wie der Stoff sicher verwendet werden kann, und den Anwendern

die Risikomanagementmaßnahmen mitteilen. Wenn die Risiken aus behördlicher Sicht nicht beherrscht werden, können sie die Verwendung von Stoffen auf verschiedene Weise reglementieren. Ziel ist, die gefährlichsten Stoffe durch weniger gefährliche ersetzt werden (Substitution). Im Folgenden wird diese aktuelle Rechtsgrundlage betrachtet.

6.6.2 Charakterisierung des REACH-Rechtsbereichs

Im REACH-Verfahren ist ‚Zulassung‘ ein Sonderfall für ‚besonders besorgniserregende Chemikalien‘ (substances of very high concern, SVHC, s. Kap. 6.6.4.1), die alternativ aber auch einer Beschränkung unterworfen werden können. Zulassungspflichtig sind erst die Stoffe, die aufgrund ihrer toxikologischen Eigenschaften und einer hohen Produktionsmenge und / oder breiter Verwendung in Anhang XIV [203] der REACH-VO aufgenommen sind²⁷⁶. Das Zulassungs- bzw. Beschränkungsverfahren baut auf der vorhergehenden Registrierung („R“) der Stoffe und der stichprobenartigen Bewertung („E“) der Stoffe und der Dossierqualität auf.

In der folgenden Tabelle 17 sind die von der Zulassung betroffenen Stoffe definiert sowie die Charakteristika des Verfahrens zusammengestellt:

Tabelle 17: Charakteristika des Zulassungsverfahrens gem. REACH-VO (EG) Nr. 1907/2006 [22]

	zulassungspflichtige Chemikalien gemäß REACH-VO		
1. Primärer Zulassungsgegenstand der Basis-Verordnung [22]	<input checked="" type="checkbox"/> chemische Stoffe	<input type="checkbox"/> Produkte (Gemische)	<input type="checkbox"/> Erzeugnisse
	<input type="checkbox"/> Mikroorganismen		<input type="checkbox"/> behandelte Waren
	<input type="checkbox"/> biolog. / biotechnologisches Material		
2. Biologische Schädlichkeit	<input type="checkbox"/> Verwendungszweck	<input checked="" type="checkbox"/> als Nebenwirkung möglich	<input type="checkbox"/> weitgehend ausgeschlossen
3. Avisiertes Schutzniveau	<i>„ein hohes Schutzniveau für die menschliche Gesundheit und für die Umwelt“²⁷⁷</i>		
4. Bewertungsbereiche des Zulassungsverfahrens	<input checked="" type="checkbox"/> Stoffidentität	<input checked="" type="checkbox"/> Risiko	
	<input type="checkbox"/> Wirksamkeit	<input checked="" type="checkbox"/> Nutzen	
5. Produktformulierung	Stoffe (in Reinform, Gemischen und Erzeugnissen)		
6. Exponierte (betrachtet)	Produktformulierer, berufliche Verwender, Verbraucher		
7. Verwendungsart	alle, mit Ausnahme der in spezifischen Rechtsgrundlagen geregelten Verwendungen (LMZ, PSM, Medizinprodukte usw.)		
8. Expositionspfad	inhalativ, dermal, oral (insbes. Verbraucher) je nach Verwendungsart		
9. Dauer der Erstzulassung	Der Standardzeitraum, nach dem der Antragsteller „einen Über-		

²⁷⁶ Art.56, Abs.1, REACH-Verordnung

²⁷⁷ Art.1, Abs.1, REACH-Verordnung

		zulassungspflichtige Chemikalien gemäß REACH-VO
		<i>prüfungsbericht</i> ²⁷⁸ vorzulegen hat, beträgt nach Auskunft der BAuA ²⁷⁹ sieben Jahre. Üblich sind aber auch vier bzw. zwölf Jahre. ²⁸⁰
10. Frist für die Behörden zur Bewertung		10 Monate ²⁸¹
11. Anzahl Stoffe:	registriert:	derzeit 18.572 registrierte Stoffe (Stand: 20.10.2017) [204] (ohne Zwischenprodukte und Stoffe, die in Mengen <10 Tonnen pro Jahr hergestellt oder importiert werden. Diese müssen erst bis zum 31.05.2018 registriert sein ²⁸²).
	Kandidatenliste:	174 Stoffe (Stand 08.09.2017) [205]
	Anhang XIV:	43 Stoffe (Stand 08.09.2017) [203]
12. zuständige EU-Behörde		Europäische Chemikalienagentur, ECHA
13. zuständige deutsche Behörde		Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Fachbereich 5 (Bundesstelle für Chemikalien, BfC)
14. zuständige Abteilung der EU-Kommission		GD Umwelt (environment) und Binnenmarkt, Industrie, Unternehmertum und KMU (Growth)

Über die Aufnahme in Anhang XIV entscheidet der Regelungsausschuss²⁸³ nach öffentlicher Kommentierungsphase und auf Basis der Voten der Mitgliedstaatenkomitees (MSC) und der ECHA. Einzelne Verwendungen können ausgenommen sein²⁸⁴. Ziel des Zulassungsverfahrens ist – neben dem funktionierenden Binnenmarkt und der Beherrschung der Risiken der SVHC – die „*Substitution*“ bzw. „*dass diese Stoffe schrittweise durch geeignete Alternativstoffe und -technologien ersetzt werden*“²⁸⁵.

6.6.3 Verfahrensablauf bei der REACH-Zulassung

Die Zulassung ist nur ein mögliches Verfahren innerhalb des gesamten REACH-Verfahrens, das mit der Registrierung sämtlicher Stoffe ab einer Produktionsmenge von 1 t/Jahr und Hersteller beginnt. Alternativ zum Zulassungsverfahren kann ein Beschränkungsverfahren angestrebt werden. In Abbildung 18 ist der Ablauf des REACH-Zulassungsverfahrens dargestellt.

²⁷⁸ Art.60, Abs.9, Lit.e, REACH-Verordnung

²⁷⁹ Informations- & Dialogveranstaltung „Substitution oder Zulassung unter REACH?“, Dortmund, 05.10.2017, Bernheim, T.

²⁸⁰ Auskunft BAuA (Rouw, A.) auf der Veranstaltung „Substitution oder Zulassung unter REACH?“, BAuA Dortmund, 05.10.2017

²⁸¹ Art.64, Abs.1, REACH-Verordnung

²⁸² Art.12, Abs.1, Lit.a-e, REACH-Verordnung

²⁸³ Art. 58, Abs. 1, REACH-Verordnung verweist auf Art.133, Abs.4, der auf den Kommissionsbeschluss Nr. 1999/468/EG, Art.5a, Abs.1 bis 4 und Art.7 unter Beachtung von Art.8 vorweist

²⁸⁴ Art.58, Abs.2, REACH-Verordnung

²⁸⁵ Art.55, REACH-Verordnung

Wenn die gefährliche Eigenschaft des Stoffs (beispielsweise CMR) einen Schwellenwert besitzt und der (zum Zulassungsantrag gehörende) Stoffsicherheitsbericht die Einhaltung des DNEL nachweist, wird die Zulassung erteilt. Gibt es keinen Schwellenwert oder wird das Risiko nicht beherrscht, muss der Antragsteller eine Analyse der Alternativen einreichen. Nur wenn nachgewiesen wurde, dass es keine geeigneten Alternativen gibt, und eine sozioökonomische Analyse belegt, dass der Nutzen überwiegt, kann die Zulassung dennoch ausgesprochen werden. Die Wirksamkeit des Stoffs für die beantragte Verwendung wird nicht geprüft. Der Nutzen wird im Rahmen der sozio-ökonomischen Analyse (SEA) geprüft.

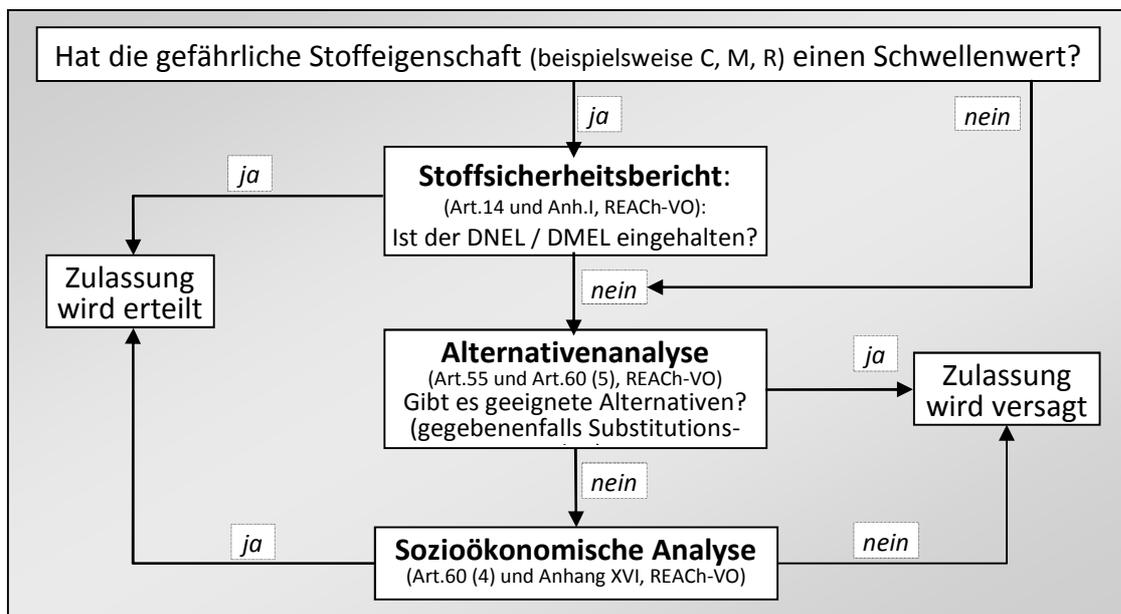


Abbildung 18: Überblick über das REACH-Zulassungsverfahren (Art.60-66, REACH-VO [22], [206])

In Tabelle 18 ist der Ablauf des Verfahrens auf Basis der Vorgaben der REACH-VO aufgelistet. Der Zulassungsantrag ist bei der ECHA zu stellen²⁸⁶. Er kann für „mehrere Verwendungen“ gestellt werden²⁸⁷. Die Anzahl der zeitgleich zu bewertenden Zulassungsanträge ist nur durch Berücksichtigung der Kapazität der ECHA bei der Zahl der in Anhang XIV aufgenommenen Stoffe ansatzweise begrenzt²⁸⁸.

Tabelle 18: Zeitregime der Stoffzulassung

	Ablauf des REACH-Zulassungsverfahrens	Akteure	Zeitraum	REACH-VO [22]
1.	Vollständigkeitscheck gem. Art.62	RAC, SEAC	-	Art.64, Abs.3
	Internet-Aufruf: Frist zur Übermittlung von Alternativstoffen und -technologien	Öffentlichkeit	-	Art.64, Abs.2

²⁸⁶ Art.62, Abs.1, REACH-Verordnung

²⁸⁷ Art.62, Abs.3, REACH-Verordnung

²⁸⁸ Art.58, Abs.3, REACH-Verordnung

Tabelle 18: Zeitregime der Stoffzulassung

	Ablauf des REACH-Zulassungsverfahrens	Akteure	Zeitraum	REACH-VO [22]
2.	<u>Stellungnahme</u> (inkl. Alternativenbewertung)	RAC, SEAC	10 Monate	Art.64, Abs.1 und 4
	• gegebenenfalls Nachlieferungen	Antragsteller	-	Art.64, Abs.3
3.	Übersendung (an Antragsteller u.a. MS),	ECHA	innerhalb der 10 M.	Art.64, Abs.5
	• Kommentierung	Antragsteller	2 Monate	Art.64, Abs.5
4.	Fertigstellung der Stellungnahme	RAC, SEAC	2 Monate	Art.64, Abs.5
	• Übermittlung „mit den schriftlichen Ausführungen“ an KOM, MS, Ast.	ECHA	15 Tage	Art.64, Abs.5
5.	• Veröffentlichung auf der Website (ohne Kommentierungsmöglichkeit)	ECHA	-	Art.64, Abs.6
6.	<u>Zulassungsentscheidung</u>	Kommission, Ausschuss	3 Monate	Art.64, Abs.8 und Art.60, Abs.1
	• Veröffentlichung im Amtsblatt	Kommission	-	Art.64, Abs.9
	• Veröffentlichung in Datenbank	ECHA	-	Art.64, Abs.9

RMS: Zulassungsbehörde des ‚Reporter Member State‘ (bewertender Mitgliedstaat), MS: Mitgliedstaat der EU, ECHA: Europäische Behörde für Chemikaliensicherheit, RAC: Ausschuss für Risikobeurteilung der ECHA, SEAC: Ausschuss für sozio-ökonomische Analyse der ECHA

6.6.4 Bedingungen für die REACH-Zulassung

Geprüft werden die Identität des Stoffs und das Risiko im Rahmen der Verwendung(en) inkl. Risikominderungsmaßnahmen²⁸⁹. Die Wirksamkeit des Stoffs wird nicht geprüft. Alternativen zu dem Stoff bei der beantragten Verwendung werden erst im Rahmen der sozioökonomischen Analyse (SEA) geprüft.

Zulassungsvoraussetzung im Bereich Risikobewertung ist, dass „das Risiko ... angemessen beherrscht wird“²⁹⁰, d. h. wenn

- es einen Schwellenwert für den schädlichen Gesundheitseffekt gibt (d.h. dass nicht bereits das erste Molekül des Stoffs schon schädlich ist) und
- der abgeleitete Beurteilungsmaßstab – ‚Derived No Effect Level‘ (DNEL) – bei der beantragten Verwendung unterschritten ist²⁹¹. Der DNEL ist die Expositionshöhe,

²⁸⁹ Art.62, Abs.4, und Art.60, Abs.9, REACH-Verordnung

²⁹⁰ Art.60, Abs.2, REACH-Verordnung

²⁹¹ Anhang I, Abschnitt 6.4, REACH-Verordnung

unterhalb der der Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt²⁹².

„Für diejenigen Wirkungen ..., für die kein DNEL- ... Wert bestimmt werden konnte, wird eine qualitative Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, dass ... Auswirkungen vermieden werden, vorgenommen“²⁹³. Die REACH-Leitlinien empfehlen die Ableitung sog. DMEL-Werte (Derived Minimal Effect Levels) für Kanzerogene. In Deutschland wurden in diesem Fall Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) abgeleitet. Außerdem sind der sozio-ökonomische Nutzen und mögliche Alternativstoffe und -technologien²⁹⁴ zu beschreiben.

6.6.4.1 Stoffbezogene Ausschlusskriterien

Dem Zulassungsverfahren werden nur Stoffe unterworfen, die mindestens eine der folgenden gefährlichen Eigenschaften gemäß CLP-Verordnung [34] aufweisen:

- karzinogen, Kategorie 1A oder 1B,
- keimzellmutagen, Kat.1A oder 1B,
- reproduktionstoxisch, Kat.1A oder 1B, oder
- andere „*schwerwiegende Wirkungen auf die menschliche Gesundheit ..., die ebenso besorgniserregend sind*“ („elocs“), wie etwa hormonelle (endokrine) Wirksamkeit²⁹⁵.

Auf Vorschlag eines Mitgliedstaats oder der ECHA können diese Stoffe in die Kandidatenliste [203] aufgenommen²⁹⁶ und priorisiert werden anhand:

- der Verwendungsbreite oder Herstellungsmenge,
- der Stellungnahme des Mitgliedstaatenkommittees (MSC) sowie
- der Kapazität der ECHA zur fristgerechten Bearbeitung von Anträgen²⁹⁷.

Diese werden als „*besonders besorgniserregend*“ bezeichnet im Sinne der REACH-Verordnung bezeichnet („SVHC“, substances of very high concern).

²⁹² Anhang I, Abschnitt 1.0.1, REACH-Verordnung

²⁹³ Art.60, Abs.3, Lit.a, in Verbindung mit Anhang I, Abschnitt 6.5, REACH-Verordnung

²⁹⁴ Art.62, Abs.4 und 5, REACH-Verordnung

²⁹⁵ Art.59, Abs.2 und 3, in Verbindung mit Art. 57, REACH-Verordnung [22]. Umwelteigenschaften werden im Rahmen dieser Arbeit außer Acht gelassen.

²⁹⁶ Art.59, Abs.1, in Verbindung mit Abs. 7 und 8, REACH-Verordnung

²⁹⁷ Art. 58, Abs. 3, REACH-Verordnung

6.6.4.2 Risikobewertung

Für Industriechemikalien wurde die Risikobewertung ab 1993 aufgrund der Richtlinie 93/67/EWG [58] „zur Festlegung von Grundsätzen für die Bewertung der Risiken für Mensch und Umwelt“ verbindlich, aber durch die REACH-VO [22] abgelöst.

6.6.4.2.1 Grundsätze zur Risikobewertung

In Anhang I der REACH-VO (Stoffsicherheitsbeurteilung) ist „Risiko“ per se ebenfalls nicht definiert. Das Verfahren der „Risikobeschreibung“ wird als „Vergleich der Exposition jeder Bevölkerungsgruppe ... mit den geeigneten DNEL-Werten“²⁹⁸ und als dritter Schritt der „Stoffsicherheitsbeurteilung“ definiert²⁹⁹:

- „Ermittlung schädlicher Wirkungen“, die zur Einstufung gemäß CLP-Verordnung Nr.1272/2008 führen (außer beispielsweise Wirkung auf die Laktation und narkotische Wirkung)³⁰⁰,
- Expositionsbeurteilung (Szenarien und Abschätzung) und
- Risikobeschreibung.

Dies entspricht der Definition gemäß IPCS (s. Kap. 5.2.2). Die „Beherrschung des Risikos“ wird als gegeben angesehen, „wenn die ... abgeschätzten Expositionshöhen den entsprechenden DNEL- ... Wert ... nicht übersteigen“³⁰¹.

6.6.4.2.2 Toxikologische Datenanforderungen

Der Zulassungsantrag umfasst unter anderem einen Stoffsicherheitsbericht (CSR), das heißt die Risikobewertung der beantragten Stoffverwendung³⁰². Dieser musste für Stoffe mit einer Produktions- oder Importmenge >10 to/a schon bei der Registrierung übermittelt werden. Aber da Registrant und Zulassungsantragsteller nicht identisch sein müssen, muss der CSR entweder erneut eingereicht werden (wenn sich beide einig geworden sind) oder ein eigener CSR erstellt werden. Danach müssen

- die Prüfdaten recherchiert werden, wozu „eine Suche ... in der Literatur ... (inkl.) Informationen aus alternativen Quellen ... (beispielsweise (Q)SAR-Daten, ... epidemiologische Daten)“ gehört, und

²⁹⁸ Anhang I, Abschnitt 6.3, REACH-Verordnung

²⁹⁹ Art.14, Abs.4, sowie Anhang I, Nr. 0.6.1. – 0.6.2, REACH

³⁰⁰ Umwelteigenschaften PBT und vPvB werden im Rahmen dieser Arbeit nicht betrachtet.

³⁰¹ Anhang I, Abschnitt 6.4, REACH-Verordnung

³⁰² Art.62, Abs.4, Lit.d, REACH-Verordnung

- „die fehlenden Daten beschafft werden (Anhänge VII und VIII) oder es muss eine Prüfstrategie vorgeschlagen werden (Anhänge IX und X).“³⁰³

Folgende toxikologischen Prüfdaten werden berücksichtigt:

- Toxizität akut und bei wiederholter Aufnahme,
- Reiz- und Ätzwirkung,
- Sensibilisierung,
- CMR-Wirkungen,
- erforderlichenfalls auch andere Wirkungen, falls Informationen vorliegen³⁰⁴ sowie

das toxikokinetische Profil (d. h. Resorption, Stoffwechsel, Verteilung und Ausscheidung, ADME).

Dazu gehört „die Ermittlung der Dosis-(Konzentration-)Wirkung-Beziehung“³⁰⁵. „Ist es nicht möglich, die Dosis-(Konzentration-)Wirkung-Beziehung zu bestimmen, so ist ... eine semiquantitative oder qualitative Analyse beizufügen ..., ob und in welchem Maße der Stoff diese Wirkung auslösen kann“³⁰⁶, insbesondere bei Keimzellmutagenität und Karzinogenität³⁰⁷. Das Ziel der „Ermittlung schädlicher Wirkungen“ ist:

- die Einstufung eines Stoffes gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 und
- die Ableitung des DNEL³⁰⁸.

Der DNEL berücksichtigt:

- „die wahrscheinlichste Expositionsdauer und -häufigkeit“ sowie gegebenenfalls verschiedene DNEL-Werte für
- jede relevante Bevölkerungsgruppe (beispielsweise Arbeitnehmer, Verbraucher und über die Umwelt Exponierte) und möglicherweise für bestimmte
- schutzbedürftige Bevölkerungsuntergruppen (beispielsweise Kinder, Schwangere). Ist mehr als ein Expositionsweg wahrscheinlich, wird ein DNEL-Wert für
- jeden Expositionsweg und für die Kombination aller Expositionswege bestimmt,
- „die Unsicherheiten, die sich u. a. aus der Streuung der Versuchsinformationen und den Unterschieden innerhalb einer Tierart und zwischen verschiedenen Tierarten ergeben“ zu berücksichtigen³⁰⁹.

³⁰³ Anhang VI, REACh-Verordnung

³⁰⁴ Anhang I, Abschnitt 1.0.2., REACh-Verordnung

³⁰⁵ Anhang I, Abschnitt 1.1.1., REACh-Verordnung

³⁰⁶ Anhang I, Nr.1.1.2., REACh-Verordnung

³⁰⁷ Anhang I, Nr.1.4.1., REACh-Verordnung

³⁰⁸ Anhang I, Nr.1.0.1., REACh-Verordnung

³⁰⁹ Anhang I, Nr.1.4.1., REACh-Verordnung

Zur „Bestimmung des DNEL-Werts (werden) normalerweise die Studie / Studien herangezogen, die zur größten Besorgnis ... veranlassen“. Dabei „ist es wichtig, die Validität der Studie zu prüfen“³¹⁰. Als Prüfmethode sind nur solche zulässig, „die in einer Verordnung der Kommission niedergelegt sind (Prüfmethodenverordnung Nr. 440/2008, d.Verf.) oder nach anderen internationalen Prüfmethoden“, insbes. OECD-Methoden³¹¹. „Daten ... gelten ... als gleichwertig“, wenn

- die Daten die wichtigsten Parameter erfassen,
- die Expositionsdauer vergleichbar oder länger ist,
- die Versuche ausreichen, um den Stoff einzustufen und sein Risiko zu beurteilen, und zuverlässig dokumentiert sind³¹² sowie
- die Vorgaben zum Wirbeltierschutz eingehalten sind³¹³.

In Tabelle 19 sind die geforderten Untersuchungen in Abhängigkeit von der Jahresproduktion aufgelistet. Diese Untersuchungen sind für Stoffe mit >10 to/Jahr (Produktions- / Importmenge) schon für die REACH-Registrierung vorzuschlagen (bei Wirbeltierstudien) und, falls noch von niemandem ausgeführt, durchzuführen und Teil des Chemikaliensicherheitsberichts (CSR), der mit dem Zulassungsantrag (dann auch für Stoffe <10 to/Jahr) einzureichen ist. Für die meisten Untersuchungen sind aber mögliche Verzichtsründe oder Bedingungen genannt.

Tabelle 19: Toxikologische Untersuchungen im Rahmen des REACH-Wirkstoff- und Produktverfahrens (Stand: M44 vom 13.06.2017, s. Tabelle 1 in Kap. 4.2.1)

Toxikologische Prüfungen	Verbreitungspfad	Methode (gemäß VO 440/2008, Teil B, S.141 ff oder OECD)	REACH-VO [22]				
			Anh.VII >1 to/a*	Anh.VIII >10 to/a zusätzl.*	Anh.IX >100 to/a zusätzlich*	Anh.X >1.000 to/a zusätzlich*	
			Kapitel-Nummer in den Anhängen				
Systemische Effekte:							
1.	Akute Toxizität:	oral	k.A.	8.5.	-	-	-
		dermal	k.A.	-	8.5.3	-	-
		inhalativ	k.A.	-	8.5.2	-	-
2.	Subakute Tox. (28d):	oral	k.A.	-	8.6.1	8.6.1	-
		dermal	k.A.	-			-
		inhalativ	k.A.	-			-
3.	Subchronische Toxizität (90 d):	oral	k.A.	-	-	8.6.2 (-)	-
		dermal	k.A.	-	-		-
		inhalativ	k.A.	-	-		-

³¹⁰ Anhang I, Nr.1.1.4, REACH-Verordnung

³¹¹ Art.13, Abs.3, REACH-Verordnung

³¹² Anhang XI, Nr.1.1.2, REACH-Verordnung

³¹³ Art.25, Abs.1, in Verbindung mit Art.26, Abs.3, 2. Satz, Art.27, Abs.1, und Art.30, REACH-Verordnung

Toxikologische Prüfungen	Verabreichungspfad	Methode (gemäß VO 440/2008, Teil B, S.141 ff oder OECD)	REACH-VO [22]				
			Anh.VII >1 to/a*	Anh.VIII >10 to/a zusätzl.*	Anh.IX >100 to/a zusätzlich*	Anh.X >1.000 to/a zusätzlich*	
			Kapitel-Nummer in den Anhängen				
4.	Chronische / Langzeit-Toxizität	k.A.	k.A.	-	-	-	8.6.3
	Kanzerogenität	k.A.	k.A.	-	-	-	8.9.1
5.	Toxikokinetik (ADME):	k.A.	k.A.	-	8.8.1 ³¹⁴	-	-
6.	Haut-Resorption:	k.A.	k.A.	-	-	-	-
7.	Reprotoxizität (Fruchtbarkeits- und/oder Entwicklungstox.):	„am besten geeigneter Weg“ (Anh.IX und X)	OECD 421/422, Screening, 1 Tierart	-	8.7.	8.7.	8.7.
			präinatale Entwicklungstox., B.31, OECD 414, 1 Tierart	-	-	8.7.2	8.7.2
			erweiterte 1-Generationen-Prüfung B.56, OECD 443	-	-	8.7.3	8.7.3
			2-Generationen-Prüfung, B.35, OECD TG 416	-	-	8.7.3	8.7.3
8.	Mutagenität:	-	In-vitro-Genmutation an Bakterien	8.4.1	-	-	-
		-	In-vitro zytogenetische Untersuchungen an Säugerzellen	-	8.4.2	-	-
		-	In-vitro Genmutationsversuch an Säugerzellen	-	8.4.3	-	-
		k.A.	In-vivo Gentoxizität an somatischen Zellen	-	-	8.4	8.4.
		k.A.	Keimzell-Mutagenität	-	-	-	-
9.	Neurotoxizität:	k.A.	k.A.	-	-	-	8.6.4
10.	Immunotoxizität:	k.A.	k.A.	-	-	-	
11.	Endokrine Eigenschaften	k.A.	k.A.	-	-	-	-
Lokale Effekte:							
12.	Reizung (Haut):	-	1.) Säure-/Alkali-Reserve	8.1	-	-	-

³¹⁴ Auswertung vorhandener Studien (keine Durchführung neuer, spezieller Studien)

Toxikologische Prüfungen	Verbreitungspfad	Methode (gemäß VO 440/2008, Teil B, S.141 ff oder OECD)	REACH-VO [22]			
			Anh.VII >1 to/a*	Anh.VIII >10 to/a zusätzl.*	Anh.IX >100 to/a zusätzlich*	Anh.X >1.000 to/a zusätzlich*
			Kapitel-Nummer in den Anhängen			
	-	2.) In-vitro-Reizwirkung	8.1	-	-	-
	-	3.) In-vitro-Ätzwirkung	8.1	-	-	-
	k.A.	In-vivo	-	8.1.1	-	-
13.	Reizung (Augen):	1.) Säure- / Alkali-Reserve	8.2	-	-	-
	k.A.	2.) In-vitro-Prüfung	8.2	-	-	-
	k.A.	In-vivo	-	8.2.1	-	-
14.	Sensibilisierung:	In-vivo-Prüfung (LLNA, Mäuse)	8.3	-	-	-
15.	Foto-Toxizität:	k.A.	-	-	-	-

k.A. = keine Angaben

* = Herstellungs- oder Importmenge pro Antragsteller und Jahr

Zusätzlich nennt die REACH-VO (Anhang XI) weitere Gründe, aus denen auf Untersuchungen verzichtet wird:

- Wissenschaftlich nicht nötig, da Daten zu ähnlichen Stoffen vorliegen (Analogiekonzept),
- Technisch nicht möglich aufgrund der Stoffeigenschaften,
- „keine wesentliche Exposition“ „durchweg deutlich unter dem DNEL“ durch „streng kontrollierte Bedingungen“).

6.6.4.2.3 Verwendungsspezifische Datenanforderungen

Mit der Registrierung hatte der Antragsteller bereits folgende Informationen vorzulegen³¹⁵, beispielsweise:

- Menge (Herstellung / Import) pro Jahr und Registrant,
- Verwendung bzw. Handhabung (Sicherheitsdatenblattangaben),
- Angaben zur Expositionsbegrenzung und zu persönlicher Schutzausrüstung (Sicherheitsdatenblatt, Position 8), sofern kein Stoffsicherheitsbericht (CSR) erforderlich war,
- Hauptverwendungskategorie: industrielle, gewerbliche und/oder Verwendung durch Verbraucher,

³¹⁵ Art.10 in Verbindung mit Anhang VI, Nr.3, REACH-Verordnung

- Art der Verwendung: im geschlossenen System und/oder Einbindung in/auf einer Matrix und/oder Einschränkung auf einen bestimmten Personenkreis oder verbreitete Verwendung,
- Expositionswege: oral und/oder dermal und/oder inhalativ,
- Expositionsmuster: unbeabsichtigt/selten, gelegentlich, ständig / häufig.

„Die Ermittlung der Exposition umfasst folgende zwei Schritte ...:

- Schritt 1: Entwicklung eines oder mehrerer Expositionsszenarien ...;
- Schritt 2: Expositionsabschätzung³¹⁶.

Schritt 1 umfasst die Beschreibung der Verwendungsbedingungen, insbesondere der Verfahren und Tätigkeiten der Arbeitnehmer inkl. der Dauer und Häufigkeit ihrer Exposition³¹⁷.

Schritt 2 wird in Emission, Verhalten in der Umwelt sowie Abschätzung der Expositionshöhe unterteilt³¹⁸. ‚Emission‘ meint alle relevanten Abschnitte des Lebenszyklus des Stoffes während Herstellung und jeder Verwendung inkl. der Abfallphase unter der Annahme der im Expositionsszenarium beschriebenen Risikomanagementmaßnahmen und Verwendungsbedingungen³¹⁹. *„Eine Abschätzung der Expositionshöhe wird für alle Bevölkerungsgruppen (Arbeitnehmer, Verbraucher und Menschen, bei denen es indirekt über die Umwelt zu einer Exposition kommen könnte) ... durchgeführt ... Jeder relevante Weg menschlicher Exposition (inhalativ, oral, dermal und Kombination aller relevanten Expositionswege und -quellen) ist zu berücksichtigen“³²⁰. „Ein Expositionsszenarium kann ... ein breites Spektrum von Verfahren oder Verwendungen abdecken.“³²¹. Methodisch ist den „Expositionsdaten ... besondere Beachtung zu schenken. Für die Abschätzung der Expositionshöhe können geeignete Modelle verwendet werden. Auch relevante Messdaten über Stoffe mit ähnlicher Verwendung und ähnlichen Expositionsmustern oder sonstigen Eigenschaften können berücksichtigt werden.“³²². Die Expositionsszenarien im Stoffsicherheitsbericht werden durch standardisierte Kategorien beschrieben: der Verwendungssektor-Kategorie (SU; sector of use category), Produktkategorie (PC; chemical product category) und Prozesskategorie (PROC; process category).*

³¹⁶ Anhang I, Nr.5.0, REACh-Verordnung

³¹⁷ Anhang I, Nr.5.1.1, REACh-Verordnung

³¹⁸ Anhang I, Nr.5.2.1, REACh-Verordnung

³¹⁹ Anhang I, Nr.5.2.2, REACh-Verordnung

³²⁰ Anhang I, Nr.5.2.4., REACh-Verordnung

³²¹ Anhang I, Nr.0.8, REACh-Verordnung

³²² Anhang I, Nr.5.2.5., REACh-Verordnung

6.6.4.3 Nutzenabwägung bei REACh

Für Stoffe mit CMR-Eigenschaften ohne Schwellenwert (für den Eintritt der schädlichen Effekte) oder wenn die Einhaltung des DNEL nicht nachgewiesen werden kann³²³ „kann eine Zulassung ... erteilt werden, wenn nachgewiesen wird, dass der sozioökonomische Nutzen die Risiken überwiegt ... und wenn es keine geeigneten Alternativstoffe oder -technologien gibt“³²⁴. Der Rechtstext enthält keine Definition des Begriffs ‚sozioökonomischer Nutzen‘. Zur Erstellung der sozioökonomischen Analyse enthält die REACh-VO einen eigenen, kurzen Anhang XVI³²⁵, der acht Vorschläge zum Inhalt enthält, aber darüber hinaus der ECHA die Erstellung von „Leitlinien für die Erstellung sozioökonomischer Analysen“ delegiert.

³²³ sowie im Umweltbereich, der aber nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, persistent, bioakkumulierend und toxisch (pbt) oder sehr persistent und sehr bioakkumulativ (vpvb).

³²⁴ Art.60, Abs.4, REACh-Verordnung

³²⁵ Art.62, Abs.5, Lit.a, REACh-Verordnung

7. Vergleich der Verfahren

Methodisch basiert der Vergleich auf der Auswertung der primären Rechtsgrundlagen mit Fokus auf dem Inverkehrbringen und der Risikobewertung für den Menschen. Die identifizierten Vergleichskriterien können drei Gruppen zugeordnet werden:

1. grundlegende Charakteristika von Stoffen / Produkten und Verwendung,
2. formale Vorgaben (Verfahrensablauf) und
3. inhaltliche Anforderungen für die Genehmigung / Zulassung.

Je drei bis vier Vergleichskriterien wurden exemplarisch unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit von Informationen und des Ziels der Vereinheitlichung des Stoffrechts bzw. der Zulassungsverfahren ausgewählt. Einige sind weiter unterteilt, so dass sich insgesamt eine Kriterienzahl von 18 ergibt. In Tabelle 20 bis Tabelle 22 wurden gegensätzliche Regelungen durch farbliche Hinterlegung (grün bzw. beige) kenntlich gemacht.

Zusammenfassend kommt der Vergleich bei den grundlegenden Charakteristika, den formalen und den inhaltlichen Kriterien zu nahezu demselben Ergebnis:

Alle fünf untersuchten Zulassungsverfahren sind komplexe, in ihrer Entwicklung nicht abgeschlossene, sich weiter ausdifferenzierende (geometrisch fraktale) Strukturen. Die Differenzierung erfolgt aber nicht in jeweils gleicher Anzahl der Verzweigungen (keine strenge Selbstähnlichkeit der Ebenen) [207]. Ein Vergleich solcher Strukturen ist entsprechend schwierig. Beispielsweise basiert die Risikobewertung auf Stoffbewertung und Expositionsabschätzung, wobei Letztere sich wiederum in die Betrachtung unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen, Verwendungsarten, Aufnahmepfade usw. aufspaltet, deren Exposition auf unterschiedliche Weise gemessen oder berechnet werden kann, wobei unterschiedliche Parameter einfließen können. Das Ziel, die Realität möglichst genau abzubilden, ist trotzdem immer nur näherungsweise möglich. Ähnlich äußern Gebel et al. im Hinblick auf Einstufungsgrenzen für die Reproduktionstoxikologie, dass ‚Abschätzungen in gewissem Maß immer pragmatisch sind und von einem rein wissenschaftlich-toxikologischen Standpunkt aus kritisiert werden können‘ [50]³²⁶.

Wie in den nachfolgenden Kapiteln näher ausgeführt, weisen PSM- und BP-Verfahren die größten Gemeinsamkeiten auf. In geringerem Umfang gibt es Überschneidungen mit dem AM- und REACh-Recht. Das AM-Verfahren aber hat auch Gemeinsamkeiten mit dem LMZ-Verfahren und nimmt daher eine Mittelstellung ein.

³²⁶ „estimates will be to a certain extent pragmatic and may be criticised from an ‘absolute’ scientific point of view.“

7.1 Grundlegende Charakteristika von Stoff / Produkt und Verwendung

Grundlegende Charakteristika der Verfahren sind beispielsweise der Zulassungsgegenstand, seine bestimmungsgemäße oder unerwünschte biologische Schädlichkeit sowie der Umfang der Stoffpools, Verwendungen und die bestimmungsgemäße oder unerwünschte Exposition über verschiedene Pfade (s. Tabelle 20). Die Farben (grün und beige) stellen die größten Gemeinsamkeiten bzw. Gegensätze dar.

Tabelle 20: Vergleich anhand der grundlegenden Charakteristika von Stoff / Produkt und Verwendung

		LMZ	AM**	PSM WS Prod	BP WS Prod	REACH (SVHC)
1. Grundlegende Charakteristika von Stoff / Produkt und Verwendung						
1.1 Zulassungsgegenstand	Stoff	+	/	(+)	(+)	+
	Produkt / Gemisch	/	+	+	+	/
1.2 Schädlichkeit	bestimmungsgemäß	unschädlich	(+)	+	+	keine Vorgabe
	Nebenwirkung	-	+	+	+	+ (SVHC)
1.3 Umfang von Stoffpool und Verwendung	(Wirk-) Stoffumfang	386	ca. 2150	482 [99]	125*	43*
	Verwendungszwecke ³²⁷	26	81	6	22	sehr viele
1.4 Exposition des Menschen	bestimmungsgemäß	+	+	-	-	-
	unbeabsichtigt	/	/	+	+	+
	oral	+	+	(+)	(-)	(+)
	dermal / inhalativ	-	+ ³²⁸	+	+	+

* im Aufbau befindlich, ** für normale AM / insbes. Antiinfektiva (nicht: traditionelle / pflanzliche / homöopathische),

WS = Wirkstoff; Prod. = Produkt (Gemisch),

+ = trifft zu; - = trifft (möglichst) nicht zu; (in Klammern) = eingeschränkt zutreffend; / = nicht anwendbar.

Die Farben Grün und Beige stellen die größten Gemeinsamkeiten und Gegensätze dar.

Zu Tabelle 20, Zeile 1.1) Am auffälligsten ist der Zulassungsgegenstand: LMZ und Industriechemikalien (REACH-SVHC) betreffen Stoffe, während bei AM, PSM und BP Stoffgemische (Produkte) zugelassen werden. Bei PSM und BP ist aber ein Wirkstoffgenehmigungsverfahren vorgeschaltet, was Harmonisierungspotenzial beim PSM- und BP-Verfahren bedeutet.

Zu Tabelle 20, Zeile 1.2) Die biologische Schädlichkeit ist für vier der fünf Verfahren Voraussetzung (AM (Antiinfektiva), PSM und BP) im Hinblick auf die Zielorganismen, was die Verwendung der gleichen Wirkstoffe und somit Harmonisierungspotenzial nahelegt. Dagegen muss sie bei den LMZ für den Menschen möglichst gering sein.

³²⁷ Funktionsklassen (LMZ), Hauptgruppen (AM, PSM), Produkttypen

³²⁸ auch parenteral (subcutan, intracutan, intramuskulär, intravenös, intraarteriell, intraarticular (in Gelenk), intraossär (in Knochen) usw.)

Zu Tabelle 20, Zeile 1.3) Der Umfang der zu bewertenden Stoffe und Verwendungen ist bei LMZ, PSM und BP ungefähr gleich groß (Stoffanzahl dreistellig, Verwendungszwecke 1- bis zweistellig). Bei den AM ist der Umfang unterschiedlicher Szenarien mit über 2 000 Wirkstoffen und 81 Hauptgruppen besonders groß. Bei REACH ist zu vermuten, dass die Anzahl zulassungspflichtiger Stoffe noch deutlich zunimmt, während die Anzahl möglicher Verwendungszwecke und -arten (s. Kap. 5.2.4) nur die speziell geregelten Verwendungen (LMZ, AM, PSM usw.) ausschließt.

Zu Tabelle 20, Zeile 1.4) Aus der Art der Verwendung resultiert eine unterschiedliche Exposition, die eine eigene Risikobewertung erfordert und ein unterschiedliches Risiko triggert: bei LMZ und AM ist sie bestimmungsgemäß überwiegend oral, während jegliche Exposition bei PSM, BP (außer Hautdesinfektionsmittel) und Industriechemikalien (REACH-SVHC) unerwünscht ist und überwiegend dermal und / oder inhalativ erfolgt (Ausnahme: orale Aufnahme kann bei PSM auch über pflanzliche Lebensmittel, bei SVHC über Bedarfsgegenstände (z. B. Phthalate) erfolgen).

Insgesamt sind bei den grundlegenden Charakteristika der Verfahren die größten Übereinstimmungen bei PSM und BP zu beobachten. Auch mit dem AM- und REACH-Zulassungsverfahren bestehen Übereinstimmungen. LMZ weisen nur wenige Übereinstimmungen mit den anderen Verfahren, am ehesten mit dem AM- oder REACH-Zulassungsverfahren, auf.

7.2 Formale Vorgaben (Verfahrensablauf)

Unter den formalen Randbedingungen, die die Rechtsgrundlagen vorgeben, wurden die zuständigen EU-Instanzen, Fristen für die Bewertung und Gültigkeit der Zulassung, die Reichweite der Verfahren (national, EU-weit) und die Komplexität der Risikobewertung verglichen (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich anhand der formalen Rechtsvorgaben (Verfahrensablauf)

		LMZ	AM*	PSM WS Prod	BP WS Prod	REACH (SVHC)
2. Formale Vorgaben (Verfahrensablauf)						
2.1 Zuständige EU-Instanz	1. Generaldirektion der Kommission	santé (food)	santé (health)	santé (plants)	santé (health)	Environ. Grow & Env
	2. Agentur (Behörde)	EFSA	EMA	EFSA	ECHA	ECHA
2.2 Begrenzung	1. Bewertungsfrist [Mon.]	9	7	12	12	10
	2. Begrenzte Antragszahl pro Zeitraum	-	-	-	-	(+)
	3. Erstzulassungsdauer	unbe-	5	10	10	(ca. 7)

		LMZ	AM*	PSM		BP		REACH (SVHC)
[Jahre]		fristet		WS	Prod	WS	Prod	
2.3 Verfahrensweg ergänzend	EU-weit	+	+	+	-	+	+	+
	national	-	+	+		+		-
	Gegenseit. Anerkennung	/	+	+ (zonal)		+		/
2.4 Komplexität der Risikobewertung ³²⁹	1. vereinfachte / beschleunigte Bewertung	-	+	+		+		-
	2. vergleichende Bewert.	-	-	+		+		-
	3. Substitutionskandidaten / -plan	-	-	+		+		+

* für normale AM (nicht-traditionelle / pflanzliche / homöopathische), WS = Wirkstoff; Prod. = Produkt (Gemisch),

+ = trifft zu; - = trifft nicht zu; (in Klammern) = eingeschränkt zutreffend; / = nicht anwendbar

Die Farben Grün und Beige stellen die größten Gemeinsamkeiten und Gegensätze dar.

Zu Tabelle 21, Zeile 2.1) Die Zuständigkeit innerhalb der EU-Kommission liegt bei mittlerweile vier der fünf Verfahren bei der GD Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Santé), was einer Vereinheitlichung des Stoffrechts entgegenkommt (dort allerdings in drei verschiedenen Direktoraten: Lebensmittel, Gesundheit, Pflanzen). Die AM wurden im Jahr 2009 von der GD Unternehmen und Industrie (heute: GD Growth) zur GD SanCo (heute GD Santé) übertragen³³⁰. Die Biozide wurden nach den Europawahlen im Mai 2014 von der GD Umwelt zur GD Santé übertragen. Lediglich die SVHC (REACH) werden von der GD Umwelt (Env) und der GD Binnenmarkt, Industrie, Unternehmertum und KMU³³¹ (GROW) reguliert. Dagegen ist die Koordinierung der Umsetzung der Rechtsvorgaben durch die EU-Agenturen über Europa verteilt, wobei LMZ und PSM von der EFSA (Parma), AM von der EMA (derzeit noch London) und die beiden jüngsten Verfahren BP und REACH von der ECHA (Helsinki) koordiniert werden.

Zu Tabelle 21, Zeile 2.2) Bei Fristen und Begrenzungen zeigen PSM und BP die größten Gemeinsamkeiten (Bewertungsfrist 12 Monate, keine Begrenzung gleichzeitig zu bewertender Anträge, Gültigkeit der Erstzulassung 10 Jahre). Bei AM beträgt der Zeitraum zur Erstellung des Bewertungsberichts sieben, bei LMZ neun und bei REACH zehn Monate. Die Anzahl zeitgleich zu bewertender Anträge ist bei REACH durch die Berücksichtigung der Kapazität der ECHA bei der Aufnahme in in Anhang XIV ansatzweise begrenzt. Die Gültigkeit der Erstzulassung ist bei LMZ unbegrenzt und bei AM auf fünf Jahre begrenzt, während bei REACH für jede Zulassung eine „befristete Überprüfung“ einzeln festgelegt wird, die bisher meist sieben Jahre betrug.

³²⁹ s. Abbildung 11, Abbildung 9, Abbildung 13, Abbildung 16, Abbildung 18

³³⁰ Dt. Apothekerzeitung (DAZ), EU-KOMMISSION - GKV: Arzneimittel sind besonderes Gut, BERLIN - 30.09.2014, verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2014/09/30/gkv-arzneimittel-sind-besonderes-gut> (abgerufen am 09.03.2018)

³³¹ KMU = Kleine und mittlere Unternehmen gemäß Kommissionsempfehlung Nr. 2003/361/EG

Zu Tabelle 21, Zeile 2.3) Hinsichtlich der Reichweite eines Zulassungsverfahrens gibt es für AM und BP sowohl ein EU-gemeinschaftliches Verfahren, als auch alternativ ein national-begrenztes Verfahren, dessen Ergebnis auf Antrag in anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden soll. Bei PSM erfolgt ausschließlich das nationale Verfahren mit gegebenenfalls Anerkennung in weiteren Mitgliedstaaten, die außerdem auf die gleiche klimatische Zone (Nord, Mitte, Süd) begrenzt ist bzw. bei einer anderen Zone in den relevanten Bereichen ergänzt werden muss. Bei LMZ und REACH gibt es nur das EU-gemeinschaftliche Verfahren.

Zu Tabelle 21, Zeile 2.4) Hinsichtlich der Komplexität der Verfahren sind bei PSM und BP zusätzliche Verfahrenswege als Anreiz zur Substitution besonders gefährlicher Stoffe zu beobachten, beispielsweise eine vergleichende Bewertung ähnlicher Produkte bzw. ein vereinfachtes Verfahren für Produkte mit weniger gefährlichen Wirkstoffen. Dafür werden die Wirkstoffe in drei Kategorien eingeteilt (Substitutionskandidaten, Stoffe mit geringerem Risiko und normale Wirkstoffe). Bei AM können wichtige Produkte auch beschleunigt zugelassen werden. Außerdem gibt es eigene Vorschriften für spezielle Arzneimittel, die hier nicht berücksichtigt wurden (Kinder-AM, AM für seltene Leiden (orphan drugs), traditionelle / pflanzliche / homöopathische AM usw.). Bei REACH ist die Zulassungsverpflichtung selbst schon ein Substitutionsanreiz, der durch die Pflicht zur Erstellung eines Substitutionsplans und einer sozioökonomischen Analyse weiter verstärkt wird. Solche begleitenden Verfahren gibt es in den Rechtgrundlagen für ein LMZ-Zulassungsverfahren nicht. Eine Erklärung könnte sein, dass LMZ bereits definitionsgemäß „unbedenklich“ sein müssen (s. Kap. 6.3.4).

Insgesamt sind die Beobachtungen bei den formalen Kriterien die gleichen wie schon bei den grundlegenden Charakteristika (größte Übereinstimmungen zwischen PSM und BP, einige, aber unterschiedliche Übereinstimmungen mit AM- und REACH-Zulassungsverfahren, Übereinstimmungen von LMZ mit AM- oder REACH-Verfahren). Die wenigsten Gemeinsamkeiten haben das LMZ- und die PSM- / BP-Verfahren.

7.3 Inhaltliche Vergleichskriterien (Schwerpunkt Risikobewertung)

Unter den inhaltlichen Vorgaben wurden 1. die Prüfbereiche (Wirksamkeit, Risiko, Nutzen), 2. Ausschlusskriterien und 3. Risikodefinition einschließlich Umfang der Datenanforderungen zur Humantoxizität und Exposition verglichen. Zusammenfassend bestehen auch hier wieder die größten Übereinstimmungen zwischen PSM und BP, und in geringerem Maß mit dem AM- und REACH-Zulassungsverfahren. LMZ weisen einige Übereinstimmungen mit dem AM- oder REACH-Zulassungsverfahren auf. Die wenigsten Gemein-

samkeiten haben das LMZ- und die PSM- / BP-Verfahren. Dieser Vergleich wird nachfolgend noch weiter ausgeführt.

Tabelle 22: Vergleich anhand der inhaltlichen Rechtsvorgaben zur Risikobewertung

			LMZ	AM*	PSM		BP		REACH (SVHC)
					WS	Prod	WS	Prod	
3. inhaltliche Vergleichskriterien (Schwerpunkt Risikobewertung)									
3.1 Prüfbereiche	Stoff-/ Produkt-identität		+	+	+		+	+	+
	Wirksamkeit		-	+	+		+	+	-
	Risiko		+	+	+		+	+	+
	Nutzen		+	+	(+)		(+)	(+)	+
3.2 konkrete Ausschlusskriterien			-	-	+		+	+	(+)
3.3 Risiko	1. Definition	im Rechtstext	+	-	(-)		(+)	(+)	(+)
		in Anhang / Kommissionsverordnung	/	/	(-)		(+)	(+)	(+)
	2. Tox. Anforderungen (Umfang)		mittel-groß	mittel-groß	groß	mittegroß	groß	mittelgroß	groß**
	3. Expo Anforderungen (Umfang)		mittel-groß	fast keine	groß	groß	groß	groß	groß

** produktionsmengenmäßig gestufte Datenanforderungen, * für normale AM (nicht-traditionelle / pflanzliche / homopathische),

WS = Wirkstoff; Prod. = Produkt (Gemisch),

+ = trifft zu; - = trifft nicht zu; in Klammern = eingeschränkt zutreffend; / = nicht anwendbar.

Die Farben Grün und Beige stellen die größten Gemeinsamkeiten und Gegensätze dar.

7.3.1 Prüfbereiche

Die Wirksamkeit muss bei den Stoffen und Produkten mit bestimmungsgemäßer Schädlichkeit nachgewiesen werden (Tabelle 22, Zeile 3.1: AM, PSM, BP), während sie bei der Zulassung von LMZ und SVHC (REACH) nicht geprüft werden muss. Die Identitätsfeststellung und Risikobewertung sind in allen fünf Verfahren obligat. Der Auftrag zur Risikobewertung ist in allen fünf Verfahren mit ähnlichen Begriffen beschrieben und so allgemein formuliert, so dass eine stärkere Vereinheitlichung der Verfahren generell (gemäß Kapitel 2) möglich ist:

- LMZ sollen ‚sicher‘ und ‚nicht gesundheitsschädlich³³² bzw. ‚gesundheitlich unbedenklich³³³ sein,

³³² Art.14, Abs.2-5, LM-Gemeinschaftskodex (Verordnung (EG) Nr. 178/2002) [15]

³³³ Art.6, LMZ-Verfahrensverordnung (EG) Nr.1333/08 [17]

- für AM muss „die Sicherheit angemessen und ausreichend nachgewiesen“ sein³³⁴,
- PSM dürfen „keine ... schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit“ haben³³⁵,
- BP dürfen keine ‚unannehmbaren Wirkungen auf die Gesundheit‘ haben³³⁶,
- SVHC (REACH) werden in der Regel zugelassen, wenn „das Risiko ... angemessen beherrscht wird“³³⁷, d. h. wenn der DNEL unterschritten ist³³⁸. Wenn es aber keinen Schwellenwert gibt, unterhalb dessen keine schädlichen Effekte auftreten, bleibt nur der Nachweis des überwiegenden Nutzens (sozioökonomische Analyse) und der Nicht-Verfügbarkeit von Alternativen.

Einzig im AM-Verfahren wird Risikobewertung im Anschluss an die toxikologischen Untersuchungen mit gezielten Untersuchungen am Menschen durchgeführt. Auch der Nutzen spielt in allen fünf Verfahren eine Rolle. Für LMZ muss die technische Notwendigkeit und Alternativlosigkeit (nicht die Wirksamkeit) sowie die Abwesenheit eines irreführenden Eindrucks schriftlich belegt werden. Bei AM wird der Nutzen im Verhältnis zum Risiko bewertet. Bei REACH ist eine Nutzenszulassung möglich (wenn der DNEL nicht eingehalten werden kann oder kein Schwellenwert für den schädlichen Effekt besteht), wozu eine sozioökonomische Analyse erstellt werden muss. Bei BP ist eine Nutzenszulassung ebenfalls möglich.

7.3.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien, die auf der Einstufung der Stoffe gemäß CLP-Verordnung [34] beruhen, sind nur dem PSM- und BP-Verfahren vorgeschaltet (Tabelle 22, Zeile 3.2). Allerdings sind bei REACH bestimmte Einstufungen (und ebenso besorgniserregende Eigenschaften, „elocs“, s. Kap. 6.6.4.1) Voraussetzung für eine etwaige Zulassungspflicht. Bei LMZ, wo es aufgrund der möglicherweise lebenslangen oralen Aufnahme zu erwarten wäre, wurden keine generellen Ausschlusskriterien definiert. Allerdings wird grundsätzlich die „gesundheitliche Unbedenklichkeit“ verlangt (s. Kap. 6.3.4).

7.3.3 Risiko

Der Begriff „Risiko“ und seine Wortkombinationen sind nur in den LMZ-Rechtsgrundlagen ausführlich definiert (Tabelle 22, Zeile 3.3.1). Die AM-Rechtsgrundlagen enthalten nicht nur keine Definition, sondern verwenden ihn im Sinn mangelnder Reinheit

³³⁴ Art.12, Abs.1, Arznei-VO (EG) Nr. 726/04 [19]

³³⁵ Art.4, Abs.3, PSM-VO

³³⁶ Art.19, Abs.2, BP-VO

³³⁷ Art.60, Abs.2, REACH-VO

³³⁸ Anhang I, Abschn.6.4, REACH-VO

oder Wirksamkeit bzw. als Fälschungsrisiko. In den PSM-Basis- und der -Grundsätzeverordnung [20][29] fehlt nicht nur eine „Risiko“-Definition, sondern sie enthalten auch nur sehr wenige Aussagen bzw. Vorgaben, wie es zu ermitteln ist. Die BP- und REACH-Verordnungen definieren „Risiko“ ebenfalls nicht, enthalten aber Aussagen zu „Risikocharakterisierung“ bzw. „Risikobeschreibung“.

7.3.3.1 Toxikologische Datenanforderungen

Der Umfang der abzurufenden Endpunkte bei LMZ und AM ist geringer als für PSM- und BP-Wirkstoffe sowie SVHC mit einer Herstellungs- oder Importmenge von >1000 to/Jahr (Tabelle 22, Zeile 3.3.2). In Tabelle 23 sind die Endpunkte spezifiziert und ihre Anzahl quantifiziert.

Tabelle 23: Gegenüberstellung der in den fünf Verfahren zu prüfenden toxikologischen Endpunkte

Toxikologische Untersuchungen	LMZ	AM	PSM		BP		REACH (SVHC)			
			WS	Prod.	WS	Prod.	>1 to/a*	>10 to/a zusätzl.*	>100 to/a zusätzl.*	>1000to/a zusätzlich*
akute Toxizität	-	x	x	x	x	x	x	x		
subakute Tox.	-	-	-	-	x	-	-	x		
subchron. Tox.	x	-	x	-	-	-	-	-	x	
chronische Tox./ Kanzergenität	x / x	ggf.	x / x	-	x / x	-	-	-	-	ggf.
Mutagenität	x	x	x	-	x	-	x	x	ggf.	ggf.
Reprodukt.-Tox.	x	x	x	-	x	-	-	x	x	x
Immunotoxizität	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ggf.
Neurotoxizität	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ggf.
Sensibilisierung	-	x	x	x	x	x	x			
Reizung	Haut	ggf.	x	x	x	x	x	x		
	Augen	-	x	x	-	-	x	x		
Phototoxizität	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hautresorption	-	-	-	x	x	x	-	-	-	-
Toxikokinetik	x	-	x	-	x	-	-	(x)		
Summe	6	4	10	5	10	4	5	+3	+1	+1

WS = Wirkstoff, Prod. = Produkt (Gemisch); ggf. = gegebenenfalls; * = Herstellungs- oder Importmenge

Für LMZ und AM sind in den Rechtsgrundlagen nur sechs bzw. vier Endpunkte zwingend vorgeschrieben. Für die PSM- und BP-Gemische (Produkte) werden zusätzlich noch einmal vier bzw. fünf Endpunkte untersucht. Außerdem sind bei den jüngeren Verfahren (PSM, BP, REACH) beispielsweise Methode, Verabreichungspfad, Tierart und/oder Geschlecht spezifiziert.

7.3.3.2 Expositionsrelevante Datenanforderungen

Informationen zur Exposition werden vor allem im PSM-, BP- und REACh-Verfahren gefordert:

- Bei den LMZ werden pauschal „übliche und maximale Verwendungsmengen“ gefordert.
- Bei den AM ist die Unbedenklichkeit bei beabsichtigter klinischer Verwendung bzw. bei „Expositionen im absehbaren therapeutischen Bereich“ zu bewerten.
- Die PSM-VO schreibt vor, eine „Verwendung entsprechend der guten Pflanzenschutzpraxis und unter der Voraussetzung realistischer Verwendungsbedingungen“ zu bewerten.
- Bei BP ist eine realistische Worst-Case-Verwendung zu betrachten.
- Die REACh-Expositionsszenarien im Stoffsicherheitsbericht werden durch standardisierte Kategorien beschrieben: der Verwendungssektorkategorie (SU; sector of use category), Produktkategorie (PC; chemical product category) und Prozesskategorie (PROC; process category).

Anhand der grundsätzlichen, expositionsbestimmenden Parameter (Zielperson, Art der Verwendung, resultierende Expositionspfade sowie die Umgebung, in der der Stoff bzw. das Produkt verwendet wird, sowie die Methodik der Expositionsabschätzung, s. Tabelle 24) wird ersichtlich, dass einerseits LMZ und AM sowie andererseits PSM, BP und REACh grundsätzliche Gemeinsamkeiten aufweisen. Im Detail zeigen sich aber Unterschiede, insbesondere bei der Verwendung und den Umgebungsparametern.

Als Verwender werden bei LMZ und AM ausschließlich Verbraucher, bei PSM, BP auch die beruflichen Verwender der Produkte und bei REACh auch Stoffhersteller, Produktformulierer und Entsorger. Die Verwendungsmethoden variieren von der oralen Einnahme (LMZ, AM) über die zunehmend diverse Verwendung von BP (beispielsweise Wischen, Streichen, Sprühen, Vernebeln, Streuen, Begasen usw.) bis zur vielfältigen Verwendung und Verarbeitung von Industriechemikalien (REACh), wodurch die dermale und inhalative Exposition variiert. Bei der nationalen PSM-Zulassung müssen außerdem klimatische Gegebenheiten berücksichtigt werden. Entscheidend ist außerdem, ob eine vorschriftsmäßige Verwendung (best case) oder ein ungünstiger, aber nicht vorsätzlich falscher Umgang mit dem Produkt (realistic worst case), der zu einer höheren Exposition und damit einem höheren Risiko führen würde, bewertet werden soll.

Tabelle 24: Vergleich der grundsätzlichen expositionsrelevanten Parameter (s.a. Abbildung 5)

	LMZ	AM	PSM	BP	REACh
Ziel- perso- nen Verbraucher	+				

Profi		-		+		
Verwendung		Lebensmittel	Pillen, Tropfen (Cremes, Spray)	Pflanzenauftrag (meist Sprühen)	viele	viele
Expositions- pfade	oral	+	+	+	(+)	+
	dermal	-	+	+		
	inhalativ	-	+*	+		
Umgebungsparameter		nicht relevant		variabel (beispielsweise Freiland oder Raum, Windstärke / Lüftung)		
Expositionsabschätzung		Statistik (Warenkorb, Verzehrsdaten) [145]	empfohlene Dosis	Messungen, Rechenmodelle		

* = Arzneimittel können auch parenteral³³⁹ verabreicht werden

Die Expositionsabschätzung setzt daher die möglichst genaue Kenntnis der Verwendung und der möglichen Schutzmaßnahmen voraus, was sich zwar nicht gravierend auf die chemische Messmethodik, wohl aber auf die alternativ verwendeten Rechenmodelle auswirkt.

7.4 Prüfung der Thesen

Zu Beginn dieser Arbeit wurden sechs Thesen formuliert (Kapitel 3), die auf Basis der Bestandsaufnahmen (Kapitel 6) und des Vergleichs der Verfahren (Kapitel 7.1 bis 7.3) nachfolgend überprüft werden.

7.4.1 These 1: Mehrfachbewertung verifiziert

Die Bestandsaufnahme (Kap. 6) begann mit der Sichtung von Inhalt und Umfang der Stofflisten, die zumeist nicht abgeschlossen sind, sondern sich im Aufbau, in der Überprüfung oder Verlängerung befristeter Zulassungen befinden. Anhand von 16 (Wirk-) Stoffen wurde verifiziert, dass einige, insbesondere antimikrobielle Wirkstoffe, wegen ihres Verwendungsspektrums unter mehrere Verfahren fallen.

Aufgrund vieler identischer Zielorganismen von LMZ, AM, PSM und Bioziden, insbesondere Mikroorganismen, ist – die Mehrfachverwendung über die im Rahmen dieser Arbeit geprüften Stoffe hinaus wahrscheinlich. Im REACH-Zulassungsverfahren können die gleichen Stoffe zulassungspflichtig werden wie bei den AM, PSM und BP, sofern sie die Kriterien erfüllen. Bei LMZ und SVHC gemäß REACH-Verordnung war nicht zu erwarten, dass die gleichen Stoffe verwendet werden. Folglich besteht Synergiepotenzial im Rah-

³³⁹ subcutan, intramuskulär, intravenös, intraarteriell, intraarticular (in Gelenk), intraossär (in Knochen), rektal, vaginal usw.

men der fünf untersuchten Chemikalienzulassungsverfahren. Ergänzend ist im Hinblick auf die Gesamtexposition gegenüber einem Stoff zu beachten, dass nur die Wirkstoffe betrachtet wurden. Beistoffe, wie Konservierungs- oder Farbstoffe, können ebenfalls zur Exposition beitragen. Vorteil einer gemeinsamen toxikologischen Bewertung wäre somit, neben einer Ressourceneinsparung, auch das Erkennen und Bewerten einer möglichen Mehrfachexposition.

7.4.2 These 2: Abgeschlossene Verfahrensentwicklung falsifiziert

Die Entwicklung der Verfahren, auch der älteren, ist nicht abgeschlossen. Selbst die Basisverordnungen (und die AM-Richtlinie) des Rates und des Parlaments, auf die für den Vergleich zurückgegriffen wurde, wurden – bis auf die LMZ-Verfahrensverordnung (EG) Nr. 1331/2008 – mehrfach modifiziert und berichtigt (s. Tabelle 1, Kap. 4.2.1). Hinzu kommen Kommissionsverordnungen, die Fragen, die die Basisverordnungen offenlassen, ausfüllen (Tabelle 2), sowie Leitfäden und Stellungnahmen der Behörden zur Umsetzung der Vorgaben in der Praxis, die ihrerseits überarbeitet und geändert werden können. Um Anreize für die Substitution oder zumindest zur Risikokontrolle zu setzen, sind Zulassungsverfahren heute keine starren Rechtssetzungen mehr, sondern zunehmend komplexe Interaktionsformen, die sich wie die Äste eines Baumes immer weiter diversifizieren können (geometrisch fraktale Strukturen ohne strenge Selbstähnlichkeit) [207]. These 2 ist somit falsifiziert.

7.4.3 These 3: Vollständige Verfahrensdefinierung in Rechtstexten falsifiziert

Die Arbeitsschritte der Risikobewertung sind in der REACh-Verordnung [22] am ausführlichsten und verständlichsten definiert, wofür die Basis bereits 1993 in der Richtlinie 93/67/EWG [58] gelegt wurde. Dagegen sind für LMZ selbst die einzureichenden Untersuchungen nicht konkret vorgegeben.

Auch die Vorgehensweise bei der Risikobewertung ist bei AM, PSM und BP in den ausgewerteten Rechtsgrundlagen weder exakt definiert, noch inhaltlich vorgegeben, und somit im variableren, untergesetzlichen Regelwerk oder Einzelfall festzulegen. Diese Flexibilität kann einen Vorteil darstellen, indem Anforderungen und Bewertung schneller an den Stand der Technik bzw. den Einzelfall angepasst werden können. Die daraus resultierende Dynamik ist hinsichtlich der Vorhersehbarkeit der Anforderungen, Durchsetzbarkeit und Gleichbehandlung der Antragsteller sowie für den Vergleich der Verfahren aber problematisch. These 3 wird für den gegenwärtigen Stand im Rahmen dieser Arbeit als falsifiziert betrachtet.

7.4.4 These 4: Gleiches Risikoverständnis nicht abschließend verifizierbar

Zur abschließenden Verifizierung der These, dass alle Verfahren den Begriff „*Risiko*“ gleich verstehen, fanden sich in den Basisverordnungen keine ausreichenden Belege.

Umfassend definieren nur die LMZ-Rechtstexte den Begriff „*Risiko*“ (einschließlich seiner Wortkombinationen). PSM-, BP- und REACH-Verordnung verwenden ihn in vergleichbarer Weise, so dass keine Hinweise zur Falsifizierung der These vorliegen. Selbst die AM-Rechtstexte, die den Begriff kaum verwenden, lassen vor der so genannten Klinischen Phase (Tests am Menschen) toxikologische Untersuchungen durchführen und haben mit der bestimmungsgemäß aufzunehmenden Dosis einen Parameter, den sie einem gesundheitsbasierten Beurteilungsmaßstab (s. Kap. 5.2.3) gegenüberstellen können. Allerdings verwenden die AM-Rechtstexte den Begriff Risiko auch im Hinblick auf Produktfälschungen bzw. Fälschungsrisiko. Insgesamt wird aber davon ausgegangen, dass zumindest ein ähnliches Risikoverständnis im Sinne der WHO / OECD [31] besteht, das heißt dass das „*Risiko*“ die Wahrscheinlichkeit eines adversen Effekts durch Exposition gegenüber einem Stoff bezeichnet. These 4 wird somit auf Basis der vorliegenden Informationen im Rahmen dieser Arbeit als bestätigt betrachtet, ist aber nicht abschließend verifizierbar oder falsifizierbar.

7.4.5 These 5: Gleiche Risikobewertung teilweise verifiziert

Die These, dass die Risikobewertung in allen untersuchten Verfahren – über These 4 hinaus – gemeinsame Arbeitsschritte aufweist, die vereinheitlicht werden können, kann für die Stoffbewertung tendenziell als verifiziert gelten. Die Rechtsgrundlagen geben die toxikologischen Endpunkte, auf die untersucht werden soll - teilweise verpflichtend, teilweise optional - vor.

Die ‚Risikobewertung‘ (risk assessment) erfolgt in den folgenden vier etablierten Schritten im Sinne der WHO / OECD [31]:

1. Identifikation der gefährlichen Eigenschaften eines Stoffs und
2. Charakterisierung der gefährlichen Eigenschaften bzw. Quantifizierung der Dosis-Wirkungsbeziehung sowie
3. die Expositionsabschätzung im Rahmen einer konkreten Tätigkeit sowie
4. die Risiko-Charakterisierung in Form des Vergleichs der beiden vorgenannten Punkte.

Die Untersuchungsmethoden beruhen bei vier Verfahren auf derselben EG-Verordnung [65] bzw. den zugrundeliegenden OECD-Methoden [63]. Lediglich mit dem AM-Verfahren besteht noch größerer Harmonisierungsbedarf, da dieses auf die seit 1990 von der ICH (International Conference on Harmonisation) [66] weltweit vereinheitlichte Methodensammlung verweist.

Die verwendungsabhängigen Ermittlungen und Bewertungen – Wirksamkeit, Exposition (s. Tabelle 24) und Nutzen – sind dagegen verfahrensspezifisch und sollten, sofern sie erforderlich bzw. gefordert sind, von entsprechenden Spezialisten durchgeführt werden. Eine Harmonisierung der entsprechenden Verfahren sowie eine Konzentrierung der Experten erscheint derzeit auch theoretisch noch nicht möglich. Für den Expositionsteil der Risikobewertung wurde These 5 daher falsifiziert.

Die Bestimmung der Unsicherheit der Risikobewertung, wie sie die WHO / OECD fordert [31], wird in den Basisrechtsakten nicht (oder nur marginal) thematisiert und würde wahrscheinlich auch einen großen zusätzlichen Aufwand, und damit Zeit und Kosten, verursachen.

7.4.6 These 6: Deutliche Unterschiedlichkeit der Verfahren falsifiziert

Die These, dass die Verfahren sich voneinander unterscheiden, weil sie von unterschiedlichen Fachleuten in nur marginaler fachlicher Kenntnis der anderen Bereiche entwickelt wurden, wurde falsifiziert.

Zwischen allen Verfahren gibt es Schnittmengen. Die identifizierten Unterschiede sind nicht so grundsätzlich, dass eine Fragestellung auf ein Verfahren nicht anwendbar sei. Prüfbereiche sind in allen Fällen die Stoff- bzw. Produktidentität sowie das Risiko bei ihrer Verwendung. Wirksamkeit und der nachweisliche Nutzen der Verwendung sind dagegen nicht regelhaft Zulassungsbedingungen. Die Komplexität der Verfahren nimmt – wahrscheinlich aufgrund zunehmender Erfahrung in chronologischer Reihenfolge ihrer Entstehung – von den LMZ bis zu den BP zu (s. Abbildungen 9-11, 13, 14). Im REACH-Zulassungsverfahren ist die Risikobewertung weniger komplex, da grundlegende Arbeitsschritte bereits im Rahmen des Stoffsicherheitsberichts (CSR) erfolgen und die Zulassung ausschließlich unionsweit erfolgt (nationale Zulassung und gegenseitige Anerkennung entfallen). Dafür wird der Analyse von Alternativstoffen und -verfahren sowie der sozioökonomischen Folgen der Stoffverwendung oder -substitution mehr Platz und Zeit eingeräumt. Des Weiteren fallen bei den drei Produktzulassungsverfahren (AM, PSM und BP) sprachliche und konstruktive Gemeinsamkeiten auf (beispielsweise nationales

und unionsweites / zentrales Zulassungsverfahren, gegenseitige Anerkennung, parallel oder anschließend an die Zulassung), die wahrscheinlich auf die aufbauende Entwicklung der PSM-Richtlinie 1991 [162] und der BP-Richtlinie 1998 [173] zurückgehen.

Auch der Ablauf des Bewertungsprozesses ist grundsätzlich gleich:

1. Vollständigkeitsprüfung (gegebenenfalls inkl. Plausibilität) des Antrags,
2. Nachforderung fehlender Informationen bzw. Untersuchungen,
3. Bewertung, Erstellung eines Bewertungsberichts einschließlich gegebenenfalls weiterer Nachforderungen, danach gegebenenfalls
 - Kommentierung durch den Antragsteller,
 - Kommentierung durch zuständige Behörden anderer Mitgliedstaaten,
 - Kommentierung durch die interessierte Öffentlichkeit / Stakeholder,
5. Überarbeitung des Berichts.
6. Auf Basis des überarbeiteten Bewertungsberichts (gegebenenfalls Stellungnahme genannt) erfolgt das Risikomanagement durch die EU-Kommission.

8. Schlussfolgerungen

Eine stärkere Vereinheitlichung der Zulassungsverfahren ist sinnvoll und mindestens teilweise möglich. Da die Verfahren grundsätzlich über die gleichen Prüfbereiche – die Stoffidentität (z. B. chemisch-physikalische Eigenschaften), Wirksamkeits-, Risiko- oder Nutzenbewertung – verfügen, könnten diese theoretisch von zwei Agenturen für sämtliche untersuchten Verfahren durchgeführt werden. Dies würde die Bewertung eines Stoffs durch mehrere Behörden verhindern und damit Zeit und Kosten sparen. Bei jedem neuen Zulassungsantrag müsste die zuletzt durchgeführte Stoffbewertung gegebenenfalls nur um verfahrensspezifische Daten oder durch Einbeziehung neuer Studien ergänzt werden. Allerdings ist dabei immer der Schutz des Eigentums bzw. dessen Vergütung (Datenschutz, Wahrung von Betriebsgeheimnissen, Verwendung von privat finanzierten Studien zugunsten Dritter) sicherzustellen. Organisatorisch könnte die Bewertung der gefährlichen Eigenschaften des Stoffs bzw. des Stoffgemischs, die ein Teil der Risikobewertung ist, mit der Identitätsfeststellung personell zusammengefasst werden und diese Stoffbewertung als Grundlage für sämtliche weiterführenden, verwendungsspezifischen Bewertungen gleichermaßen herangezogen werden. Ebenso könnten die verwendungsspezifischen Prüfbereiche (Wirksamkeit, Expositionsabschätzung und Risikobewertung sowie Nutzenanalyse) in einer EU-Behörde zusammenarbeiten, um den Informationsaustausch zu erleichtern. Auch zielen alle fünf Verfahren zwar auf ein „*hohes Schutzniveau*“ ab, definieren und quantifizieren es aber nicht, so dass unklar bleibt, ob tatsächlich auch ein ähnlich hohes Schutzniveau erreicht wird.

So könnte Befürchtungen entgegen gewirkt werden, dass die verschiedenen Verfahren in 'unterschiedlichen Behörden zu unterschiedlichen Entscheidungen und zur Verschwendung wertvoller Ressourcen'³⁴⁰ führen bzw. dass sich – durch die ‚große Anzahl an Komitees – das Risiko, das für einen Stoff bei gleicher Exposition abgeleitet wird, deutlich unterscheiden'³⁴¹ kann. Im Ergebnis könnten die Zulassungsbehörden nach der vorgeschlagenen Verfahrenskonzentrierung leichter zu einem einheitlichen Verständnis eines ‚akzeptablen Risikos‘, ‚einheitlichen Schutzniveaus‘ oder ‚angemessen kontrollierten Verwendung‘ kommen³⁴² [50].

³⁴⁰ „*different histories, use areas, market profiles, authorities and these will, in some cases, lead to different decisions ... (and) a sorry waste of precious resource.*“ (Dr. Iakovidou)

³⁴¹ „*Within the EU there is a wide range of committees and individuals conducting risk assessments ... Although in principle the process is the same, in practice important differences arise in the methodology ... As a consequence the risks from the same agent ... may vary substantially.*“ (DG Sanco, 2nd report 2003)

³⁴² „*the past experience showed that there is still no common sense among European regulators of what could be considered an acceptable risk or an adequately controlled use of CMR substance or a respiratory sensitizer.*“

Bei einem Blick über den Tellerrand des Fachgebiets hinaus – denn nach Albert Einstein kann man Probleme *„niemals mit derselben Denkweise lösen, durch die sie entstanden sind“* – wird deutlich, dass durch inhaltliche Harmonisierung und räumliche Nähe bessere Rahmenbedingungen für die Kommunikation, Expertise und Konsensfindung hergestellt werden könnten, z. B. hinsichtlich der Größe von Arbeitsgruppen [217]. Zwar *„fügen zusätzliche Mitglieder Kapazität und Fähigkeiten hinzu. Dafür erhöhen diese aber auch den Koordinationsaufwand, erschweren die Kooperation und verringern Zufriedenheit und Zusammenhalt im Team“* [218]. Ein extremes Beispiel, dass eine personell unbeschränkte Debatte unter Einbeziehung der Öffentlichkeit weder der Wahrheitsfindung, noch der Außenwirkung der Bewertungs- und Entscheidungsinstanzen dient, war die öffentlich ausgetragene Diskussion um die Verlängerung der Zulassung des Herbizids Glyphosat [218][219]. Im ersten Roman über die EU, der 2017 den Deutschen Buchpreis gewann, *„erzählt Robert Menasse die Farce einer unerhörten Projektabwicklung“* [220] und konstatiert den *„Vertrauensverlust in die europäischen Institutionen“* [221]. Dies und die Erkenntnis, dass die Menge der sinnvoll auszuwertenden Informationen früh ein Optimum erreicht [208], sollte Ansporn sein, die Verfahren möglichst transparent und daher schlank zu gestalten. Denn selbst bei allergrößtem Aufwand sollte bei der Risikobewertung berücksichtigt werden, was bereits Niels Bohr und Winston Churchill wussten: *„Prognosen sind schwierig, besonders wenn sie die Zukunft betreffen“*.

Inhaltlich sollten die Begriffe *„Risiko“* und *„Exposition“* in den Rechtsgrundlagen einheitlich und im Sinne der IPCS- / WHO-Definitionen [31] und -Verfahrensbeschreibungen [80][79] definiert werden. *„Exposition“* sollte quantitativ oder mindestens semi-quantitativ (größenordnungsmäßig) verstanden werden. Qualitativ sollte besser von *„Stoffkontakt“*, und in toxikologischen Zusammenhängen gegebenenfalls von ‚Dosis‘, gesprochen werden. Schließlich sollte auch die Unsicherheit einer Risikobewertung ermittelt werden (s. Kap. 5.2.2), um auch Politikern (Risikomanagern) und der Öffentlichkeit eine ausgewogene Bewertung zu ermöglichen. In der EU sind die Methoden aber noch nicht konsentiert, wofür auf die IPCS- / WHO-Verfahrensbeschreibungen [80][79] zurückgegriffen werden sollte. Einschränkend ist anzumerken, dass eine regelhafte Unsicherheitsanalyse die Risikobewertung noch aufwändiger machen würde.

Auf Basis der in dieser Arbeit entwickelten Methodik und der vorgenannten Überlegungen könnte zukünftig eine ‚Theorie der Zulassungsverfahren‘ als Maßstab und Vorlage für die Harmonisierung dieser und gegebenenfalls neue Zulassungsverfahren entwickelt werden.

9. Zusammenfassung

Anlass für das Thema dieser Arbeit war die Erkenntnis, dass einige Stoffe und Produkte (Gemische) aufgrund mehrfacher Verwendung unter verschiedene gesetzliche Zulassungsverfahren fallen, z. B. als Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukt. Eine solche Mehrfachzulassung führt zu erhöhtem Zeit- und Kostenaufwand und kann zu, je nach Regelungsbereich, unterschiedlichen Ergebnissen führen [4]. Der in der vorliegenden Arbeit angestellte Vergleich der Verfahren sollte daher einen Beitrag zur möglichen Vereinheitlichung und effizienteren Gestaltung der Zulassungsverfahren, und damit des europäischen Stoffrechts, leisten. Methodisch basiert die nebenberuflich erstellte Dissertation auf der Auswertung der aktuellen europäischen Rechtsgrundlagen und ergänzender Literatur sowie auf hauptberuflicher Erfahrung im Biozidproduktezulassungsverfahren. Da charakteristische Kernelemente oder Eckpfeiler der Verfahren, die sinnvoll verglichen werden konnten, nicht direkt offensichtlich und identifizierbar waren, musste zunächst eine Methode entwickelt werden, um die Vergleichbarkeit herzustellen und anhand dieser schließlich eine sinnvolle Anzahl repräsentativer Kriterien auszuwählen und zu vergleichen.

Die Zulassungsverfahren wurden zunächst auf Basis der grundlegenden Rechtstexte anhand einer einheitlichen Kapitelstruktur beschrieben. Dabei fiel auf, dass die Zulassungsverfahren zunehmend komplexe, dynamische Anreizstrukturen zur Entwicklung sicherer Produkte sind, ähnlich der Struktur eines Baumes, dessen Äste sich fortwährend verzweigen, wodurch der Vergleich erschwert war. Um eine umfassende Bearbeitung zu ermöglichen, wurde die Aufgabe schwerpunktmäßig auf das Inverkehrbringen und die Risikobewertung für den Menschen fokussiert. Die Vertiefung weiterer Punkte (z. B. Expositionsabschätzung) schien sich anzubieten, war aber nicht für alle fünf Verfahren zugänglich und wurde daher nicht durchgeführt. Für die vorliegende Arbeit wurden – anhand der standardisierten Beschreibung der Verfahren unter Berücksichtigung von Verfügbarkeit der Informationen und Ziel der Vereinheitlichung des Stoffrechts – insgesamt 18 Vergleichskriterien identifiziert. Diese lassen sich drei grundlegenden Gruppen von Informationen zuordnen: den übergeordneten Charakteristika (z. B. der Zulassungsgegenstand: Stoff oder Gemisch) sowie den formalen Vorgaben (Verfahrensabläufe) und schließlich inhaltlichen Vorgaben zur Bewertung (z. B. Prüfbereiche und Datenanforderungen).

Im Ergebnis wird eine stärkere Vereinheitlichung der Zulassungsverfahren grundsätzlich für möglich erachtet. Alle fünf Verfahren weisen prinzipiell die gleichen Prüfbereiche auf: die Stoffidentität (z. B. chemisch-physikalische Eigenschaften), Wirksamkeits-, Risi-

ko- oder Nutzenbewertung. Organisatorisch könnten die Identitätsfeststellung (das heißt die Zusammensetzung eines Stoffs oder Produkts / Gemisches) und die Bestimmung der gefährlichen Eigenschaften, die ein Teil der Risikobewertung ist, in einer europäischen Agentur zusammengefasst werden. Für jeden neuen Antrag müsste die zuletzt durchgeführte Bewertung nur noch um verwendungsspezifische Daten oder neue Studien ergänzt werden. Dabei ist allerdings der Schutz des Eigentums bzw. dessen Vergütung zu wahren (Datenschutz, Betriebsgeheimnisse, Verwendung von privat finanzierten Studien zugunsten Dritter). Die Zuständigkeit einer einzigen Behörde für die Stoffbewertung in sämtlichen Verfahren würde eine einheitliche Identifizierung und Bewertung bei größtmöglicher Expertise sowie die Vermeidung von Doppelarbeit sicherstellen. Das Gleiche gilt für die verwendungsspezifischen Bereiche Wirksamkeit, Expositionsabschätzung und Risikobewertung sowie Nutzenanalyse.

Die meisten Gemeinsamkeiten fanden sich beim PSM- und BP-Verfahren. Allerdings ist auch bei diesen eine regulative Zusammenfassung nicht gelungen, da man sich auf EU-Ebene nicht einigen konnte. In geringerem Maß wiesen auch AM- und REACH-Recht sowie AM- und LMZ-Verfahren Gemeinsamkeiten auf. Inhaltlich besteht bei den Arzneimitteln (AM) noch Harmonisierungsbedarf mit den anderen Verfahren. So wird der Begriff „Risiko“ in den AM-Rechtsgrundlagen, abweichend von den Definitionen der WHO [31], auch im Sinne von ‚Fälschungsrisiko‘ und der Begriff „Exposition“ als ‚bestimmungsgemäße Dosis‘ verwendet. Die toxikologischen Untersuchungen basieren bei den AM nicht auf den EG-Prüfmethoden [65] oder den diesen zugrundeliegenden OECD-Methoden [63], sondern auf einer eigenen Methodensammlung [66]. Die WHO-Definitionen und -Verfahrensbeschreibungen [80][79] sollten ausdrücklich auch in die PSM-, Biozid- und REACH-Rechtsgrundlagen übernommen werden, um zu einem einheitlichen Verständnis beispielsweise eines ‚akzeptablen Risikos‘, ‚einheitlichen Schutzniveaus‘ oder einer ‚angemessen kontrollierten Verwendung‘ zu gelangen. Weiterführende Arbeiten könnten – auf Basis der Vorüberlegungen und der hier entwickelten Methode – eine ‚Theorie der Zulassungsverfahren‘ als Maßstab und Vorlage für die Verfahren erstellen.

Hiermit versichere ich, die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe erstellt zu haben.

Wuppertal, 30. März 2018

Monika Krause

10. Anlagen

10.1 Literatur

- [1] Europäische Kommission (EU-Kommission), Verordnung (EU) Nr. **544/2011** vom 10.06.2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Datenanforderungen für Wirkstoffe,
- [2] EU-Kommission, Verordnung (EU) Nr. **545/2011** vom 10.06.2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel,
- [3] BfR, 2000, Bekanntmachung der geprüften und anerkannten Mittel und Verfahren zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen nach §10c Bundes-Seuchengesetz, in: Bundesgesundheitsblatt 43, Suppl 2, S.62-74, Springer-Verlag 2000, verfügbar unter:
http://www.bfr.bund.de/cm/343/bekanntmachung_der_geprueften_und_anerkannten_mittel_und_verfahren_zur_bekaempfung_von_tierischen_schaedlingen.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [4] EU-Kommission, 2003, Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz (GD SanCo), Scientific Steering Committee (SSC), The Future of Risk Assessment in the European Union - 2nd report on the harmonisation of risk assessment procedures, http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out361_en.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [5] Van Leeuwen, K., Vermeire, T. (Hrsg.), 2007, Risk assessment of chemicals - an introduction, Springer-Verlag, 2. Ausgabe,
- [6] Merenyi, S., 2011, Systematisches Rechtsgebiet oder unkoordinierte Normproduktion?, in: Stoffrecht 04/11, S.165-174, <https://stoffr.lexxion.eu/article/STOFFR/2011/4/5>
- [7] Iakovidou, M., 2009, What lessons can be learnt from the revision to the PPP and impact for the Biocides industry, Abstract, Informa Meeting Barcelona (s. Anhang I)
- [8] EU-Kommission, 2000, GD SanCo, 1st Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures, part 1: The Report of the Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees advising the European Commission in the area of human and environmental health, verfügbar unter:
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out83_en.pdf , inkl. Part 2 (appendices)
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out84_en.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [9] Rützig, Prof. Dr. J., 2009, Die Verfahrenspraxis bei der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln nach § 15 PflSchG, Lexxion Verlag, Berlin, Sonderdruck Industrieverband Agrar,
- [10] Renn, O. and Elliott, E.D., 2011, The Reality of Precaution. Comparing Risk Regulation in the United States and Europe. London. In: J. B. Wiener; M.D. Rogers; J.K. Hammitt and P.H. Sand (eds.): Chemicals, Earthscan, London, pp. 223-256
- [11] Lahl, U., Tickner, J., 2004, Defizite im amerikanischen und europäischen Chemikalienrecht - Reformbemühungen und die transatlantische Dialogbereitschaft, in: Stoffrecht 04/04, S.156-170
- [12] Bundesverfassungsgericht (BverfGE) 49, 89 (Kalkar I), Beschluss vom 08.08.1978, Gründe A-I., Nr.2, Lit.a, verfügbar unter:
<http://sorminiserv.unibe.ch:8080/tools/ainfo.exe?Command=Download&Name=bv049089> (abgerufen am 12.12.2016)
- [13] Bundesrepublik Deutschland, Grundgesetz vom 23.05.1949 (BGBl. S. 1), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 23.12.2014 (BGBl. I S. 2438),
<https://www.bundestag.de/bundestag/aufgaben/rechtsgrundlagen/grundgesetz/gg/245216> (abgerufen am 12.12.2016)
- [14] Europäische Union (EU), **Charta der Grundrechte** (2000/C 364/01),
http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_de.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [15] EG, 2002, Verordnung Nr. **178/2002** DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32002R0178&qid=1445533301093> (abgerufen am 12.12.2016)

- [16] EG, 2008, Verordnung Nr. 1331/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe, -enzyme und -aromen, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32008R1331&qid=1445531447378> (abgerufen am 12.12.2016)
- [17] EG, 2008, Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.08 über Lebensmittelzusatzstoffe, Stand M58 vom 12.10.2015, Anhang II, Teil B und E, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1453655098774&uri=CELEX:02008R1333-20151102> (abgerufen am 12.12.2016)
- [18] EG, 2001, Richtlinie **2001/83/EG** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1490030355920&uri=CELEX:02001L0083-20121116> (abgerufen am 12.12.2016)
- [19] EG, 2004, Verordnung Nr. **726/2004** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (Arznei-VO), <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32004R0726&qid=1445530755340> (abgerufen am 12.12.2016)
- [20] EG, 2009, Verordnung Nr. **1107/2009** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32009R1107> (abgerufen am 12.12.2016)
- [21] EU, 2012, Verordnung Nr. **528/2012** des europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten (BP-VO), <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32012R0528> (abgerufen am 12.12.2016)
- [22] EG 2006, Verordnung 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 Chemikalienagentur, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission (REACH): <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1443035298490&uri=CELEX:02006R1907-20150601>
- [23] EU-Kommission, Verordnung Nr. **234/2011** vom 10.03.2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1331/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über ein einheitliches **Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe**, -enzyme und -aromen,
- [24] EU-Kommission, Durchführungsverordnung Nr. **540/2011** vom 25.05.2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Liste zugelassener Wirkstoffe, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1493989141011&uri=CELEX:02011R0540-20170403> (abgerufen am 12.12.2016)
- [25] EU-Kommission, 2013, Verordnung Nr. **283/2013** vom 01.03.2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln,
- [26] EU-Kommission, 2013, Verordnung Nr. **284/2013** vom 01.03.2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln,
- [27] EU-Kommission, 2011, Verordnung Nr. **544/2011** vom 10.06.2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Datenanforderungen für Wirkstoffe, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32011R0544> (abgerufen am 12.12.2016)
- [28] EU-Kommission, 2011, Verordnung Nr. **545/2011** vom 10.06.2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32011R0545> (abgerufen am 12.12.2016)

- [29] EU-Kommission, 2011, Verordnung Nr. **546/2011** vom 10.06.2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich einheitlicher Grundsätze für die Bewertung und Zulassung von Pflanzenschutzmitteln
- [30] EU-Kommission, 2014, delegierte Verordnung Nr. **1062/2014** vom 04.08.2014 über das Arbeitsprogramm zur systematischen Prüfung aller in Biozidprodukten enthaltenen alten Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates,
- [31] World Health Organisation (WHO), 2004, International Programme on Chemical Safety (IPCS), Joint Project with OECD, Risk Assessment Terminology, Part 1: **Key Generic Terms used in Chemical Hazard/Risk Assessment**, Part 2: Glossary of **Key Exposure Assessment Terminology**, Genf, <http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/> ibs. <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf> bzw. OECD: <http://www.inchem.org/pages/harmproj.html> bzw. http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/definitions_terms/en/, http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/methodology_alphabetical/en (abgerufen am 12.12.2016)
- [32] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), 2003, Theorie und Praxis der Risikobewertung - Voraussetzungen und Entwicklungsmöglichkeiten des BfR, verfügbar unter: http://www.bfr.bund.de/cm/343/theorie_und_praxis_der_risikobewertung.pdf
- [33] von Wedel, H., 2001, Organisation des gesundheitlichen Verbraucherschutzes (Schwerpunkt Lebensmittel): Empfehlungen der Präsidentin des Bundesrechnungshofes, Schriftenreihe der Bundesbeauftragten für Wirtschaftlichkeit in der Verwaltung, Bd.8, Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, 10.07.01, verfügbar unter: <https://www.bundesrechnungshof.de/de/veroeffentlichungen/gutachten-berichte-bwv/gutachten-bwv-schriftenreihe/langfassungen/2001-bwv-band-08-organisation-des-gesundheitlichen-verbraucherschutzes-schwerpunkt-lebensmittel> (abgerufen am 12.12.2016)
- [34] Europäische Gemeinschaft (EG), 2008, VERORDNUNG (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, konsolidierte Fassung vom 01.06.2015 [M9], <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32008R1272&qid=1445596123824> (abgerufen am 12.12.2016)
- [35] EG, 2009, Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/ALL/?uri=CELEX:32009R1223> (abgerufen am 12.12.2016)
- [36] EG, 1993, Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14.06.1993 über Medizinprodukte, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1483380566235&uri=CELEX:31993L0042> (abgerufen am 12.12.2016)
- [37] Korzilius, H., 2015, Medizinprodukte: EU-Verordnung rückt näher, in: Dtsch Arztebl, Heft 29/30, 20.07.2015, S. A1274-A1275, verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=171345> (abgerufen am 12.12.2016)
- [38] EU, 2017, Verordnung (EU) 2017/745 des europäischen Parlaments und des Rates vom 05.04.2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1497035368229&uri=CELEX:32017R0745> (abgerufen am 12.12.2016)
- [39] Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung (BMVEL), 2004, Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV), 24.05.2004, verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/nemv/> (abgerufen am 12.12.2016)
- [40] EG, 2002, Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.06.2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A32002L0046> (abgerufen am 12.12.2016)

- [41] Verband der Chemischen Industrie (VCI), Übersicht - **Selbstverpflichtungen der chemischen Industrie**, verfügbar unter: <https://www.vci.de/themen/umwelt-sicherheit/selbstverpflichtungen/2013-06-07-selbstverpflichtungen-der-chemischen-industrie-vci.jsp> (abgerufen am 12.12.2016)
- [42] von Flotow, P., Schmidt, J., **Evaluation von Selbstverpflichtungen** der Verbände der chemischen Industrie, Studie im Auftrag des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. (VCI), Institut für Umweltmanagement GmbH, Sustainable Business Institute (SBI), Oestrich-Winkel, 2001, verfügbar unter: http://www.greenfinance21.org/fileadmin/user_upload/AP_36.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [43] Söllner, F., Die **Selbstverpflichtung** als umweltpolitisches Instrument, in: Wirtschaftsdienst 8/2002, S.478-485, verfügbar unter: <http://archiv.wirtschaftsdienst.eu/downloads/getfile.php?id=927> (abgerufen am 12.12.2016)
- [44] Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen (**Gefahrstoffverordnung** - GefStoffV) vom 26.11.2010 (BGBl. I S. 1643, 1644), zuletzt geändert durch Artikel 148 des Gesetzes vom 29.3.2017 (BGBl. I S. 626), verfügbar unter https://www.baua.de/DE/Themen/Arbeitsgestaltung-im-Betrieb/Gefahrstoffe/Arbeiten-mit-Gefahrstoffen/Gefahrstoffverordnung/Gefahrstoffverordnung_node.html (abgerufen am 12.12.2016)
- [45] Henn, M., **Arbeit des Ausschusses für Gefahrstoffe** (AGS) und Anpassungen der Gefahrstoffverordnung, in: sicher ist sicher, S.538-541, verfügbar unter <http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/artikel93.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [46] Vertrag über die Europäische Union (EU), 26.10.2012, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2012:326:FULL&from=DE> (abgerufen am 12.12.2016)
- [47] Vos, E., Antibiotics, the **precautionary principle** and the court of first instance, in: Maastricht Journal of European and Comparative Law, 11, 187 (2004), S.187-200
- [48] EU-Kommission, 2000, KOM(2000)1 endg, Mitteilung der Kommission über die Anwendbarkeit des **Vorsorgeprinzips**, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv%3A132042> (abgerufen am 12.12.2016)
- [49] Sheppard, K., 2015, The Huffington Post, Senators Introduce Bill To Overhaul **U.S. Chemical Regulations**, 03.10.15, verfügbar unter: http://www.huffingtonpost.com/2015/03/10/toxic-chemicals-senate-bill_n_6842524.html (abgerufen am 12.12.2016)
- [50] **Gebel, T., Lechtenberg-Auffarth, E., Guhe C.**, 2009, About hazard and risk assessment: regulatory approaches in assessing safety in the European Union chemicals legislation, in: Reproductive Toxicology, Sep;28(2), Epub 2009 Apr 9, S.188-195, doi: 10.1016/j.reprotox.2009.03.015., verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631154> (abgerufen am 12.12.2016)
- [51] Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (EWG), 1967, Richtlinie **67/548/EWG** des Rates vom 27.06.1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:31967L0548> (abgerufen am 12.12.2016)
- [52] Bates, J.A.R., Health and Environmental **Hazard Classification** of Pesticides, in: Pesticide Outlook, 06/2000, S.109-115, www.researchinformation.co.uk/pest/2000/B006360F.PDF (abgerufen am 12.12.2016)
- [53] McCutcheon, P., Risk Management of Chemical Substances in the European Union, in: Bal, R., Halfman, W. (Hrsg), **The Politics of Chemical Risk: Scenarios for a Regulatory Future**, Kap.8, Springer Science + Business Media Dordrecht, 1998, ISBN 978-90-481-4973-5, DOI 10.1007/978-94-015-9101-0,
- [54] UNEP, ILO, WHO, Environmental Health Criteria 6: Principles and **methods for evaluating the toxicity** of chemicals, part I, 1978, verfügbar unter: http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_numerical/en/ (abgerufen am 12.12.2016)
- [55] WHO, 1999, Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals (**EHC 210**), Genf, 1999, ISBN 9241572108, verfügbar unter <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm> (abgerufen am 12.12.2016)
- [56] National Research Council (NRC), 1983, Risk assessment in the federal government - Managing the process, National Academy Press, Washington, DC, USA, "**The Red Book**",

- <http://www.epa.gov/fera/nrc-risk-assessment-paradigm> , <http://www.nap.edu/catalog/366/risk-assessment-in-the-federal-government-managing-the-process> (S.3), (abgerufen am 12.12.2016)
- [57] Richtlinie **92/32/EWG** des Rates vom 30.04.1992 zur siebten Änderung der Richtlinie 67/548/EWG, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A31992L0032> (abgerufen am 12.12.2016)
- [58] Europäische Kommission, 1993, Richtlinie **93/67/EWG** vom 20.07.1993 zur Festlegung von Grundsätzen für die Bewertung der Risiken für Mensch und Umwelt von gemäß der Richtlinie 67/548/EWG des Rates, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1486386159985&uri=CELEX:31993L0067> (abgerufen am 12.12.2016)
- [59] Europäische Agentur für Lebensmittelsicherheit (EFSA), 2012, Scientific Opinion on **Risk Assessment Terminology**, EFSA Journal 10(5):2664, Scientific Committee, Parma, Italy, http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2664.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [60] WHO, 2014, Harmonization Project Document 11, Guidance Document on Evaluating and Expressing **Uncertainty in Hazard Characterization**, Genf, <http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/> ibs. http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/uncertainty_in_hazard_characterization.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [61] WHO, 2008, Harmonization Project Document No. 6, PART 1: Guidance Document on Characterizing and Communicating **Uncertainty in Exposure Assessment**, Genf 2008, <http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/> ibs. <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/uncertainty%20.pdf> (abgerufen am 12.12.2016)
- [62] Bundesamt für Strahlenschutz, Risikokommission, Abschlussbericht der ad-hoc-Kommission ‚Neuordnung der Verfahren und Strukturen zur Risikobewertung und Standardsetzung im gesundheitlichen Umweltschutz der Bundesrepublik Deutschland‘, Juni 2003, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherheit und des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, verfügbar unter: www.apug.de/archiv/pdf/rk_abschlussbericht.pdf (abgerufen am 16.02.2018)
- [63] Organisation für wirtschaftliche Kooperation und Entwicklung (OECD), **Guidelines for Testing of Chemicals**, Section 4 (Health Effects), DOI: 10.1787/20745788, verfügbar unter: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788 (abgerufen am 12.12.2016)
- [64] Spielmann, H., 2004, in: Reichl, F.X., Schwenck, M., **Regulatorische Toxikologie**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S.141ff
- [65] EU-Kommission, 2008, Verordnung (EG) Nr. **440/2008** vom 30. Mai 2008 zur Festlegung von Prüfmethoden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:142:0001:0739:DE:PDF> (abgerufen am 12.12.2016)
- [66] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (**ICH**), 2002, Harmonised tripartite Guideline - The Common Technical Document (CTD) for the Registration of Pharmaceuticals for human Use: Safety – M4S(R2) ... Module 4, Version 20.12.02, verfügbar unter: <http://www.ich.org/products/ctd.html> und http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M4S_R2_.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [67] OECD, Leitfaden Nr. 34, Guidance Document on the **Validation** and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment, verfügbar unter: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/seriesontestingandassessmentpublicationsbynumber.htm> (abgerufen am 12.12.2016)
- [68] Russell, W.M.S., Burch, R.L., 1959, **The Principles of Humane Experimental Technique**, Methuen-Verlag, London, verfügbar unter: http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc (abgerufen am 12.12.2016)

- [69] EWG, 1986, Richtlinie **86/609/EWG** des Rates vom 24.11.1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=URISERV%3A128104> (abgerufen am 12.12.2016)
- [70] Richtlinie **2010/63/EU** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1486395914888&uri=CELEX:02010L0063-20101109> (abgerufen am 12.12.2016)
- [71] OECD, Quantitative Structure-Activity Relationships Project, (**Q**)SARs, verfügbar unter: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdquantitativestructure-activityrelationshipsprojectqsars.htm> (abgerufen am 12.12.2016)
- [72] ECHA, **QSAR Toolbox**, verfügbar unter: <http://echa.europa.eu/de/support/oecd-qsar-toolbox> (abgerufen am 12.12.2016)
- [73] BfR, 2014, Mitteilung Nr. 037/2014, '**Omics**'-Methoden in der regulatorischen Toxikologie: Experten diskutierten mögliche Anwendungen, 21.10.2014, verfügbar unter: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/omics-methoden-in-der-regulatorischen-toxikologie-experten-diskutieren-moegliche-anwendungen.pdf> (abgerufen am 12.12.2016)
- [74] Karberg, S., 2014, Medikamententests: Forscher basteln am **menschlichen Computer-Dummy**, in: Spiegel-online, 26.02.2014, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/minichips-computer-organe-fuer-medikamententests-a-952870.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [75] Evers, M, 2006, **Medizin - Gefährliche Abwehr**, in: Der Spiegel, 43/2006, 23.10.2006, S.196f, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-49298961.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [76] Spiegel online 2016, **Medikamententest in Frankreich**: Ein Hirntoter, vier Menschen in Lebensgefahr, 16.01.2016, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/frankreich-ein-hirntoter-vier-in-lebensgefahr-bei-medikamententest-a-1072333.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [77] Koch, E., R., Vahrenholt, F., **Seveso ist überall**. Die tödlichen Risiken der Chemie, Fischer Taschenbuchverlag, Frankfurt a.M., August 1986, ISBN-10: 3462012908
- [78] Backhaus, A., Salden, S., **Umweltskandale**: Im Schatten der Welt, in: Der Spiegel 49/2014, 01.12.2014, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-130630583.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [79] WHO, 2000, United Nations Environment Programme, International Labour Organisation, International Programme On Chemical Safety, Environmental Health Criteria 214 (**EHC 214**), **Human Exposure Assessment**, Genf 2000, verfügbar unter: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc214.htm> (abgerufen am 12.12.2016)
- [80] World Health Organisation (WHO), 2005, International Programme on Chemical Safety (IPCS), Document No.3, Principles of Characterizing and Applying **Human Exposure Models**, Genf 2005, Table 1 und Figure 7 (S. 15, 39), <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/en/> ibs. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43370/1/9241563117_eng.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [81] Krause, M., Baron, M, Kahl, A., 2014, **Statistik als Baustein in Gefährdungsbeurteilung und Risikobewertung**, in: Zeitschrift: Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, Nr. 06/2014, S. 227-233, <http://www.gefahrstoffe.de/gest/article.php> (abgerufen am 12.12.2016)
- [82] WHO / IPCS, 2007, Assessment of **combined exposures** to multiple chemicals, verfügbar unter: <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/aggregate/en/>, (abgerufen am 12.12.2016)
- [83] Meek, M.E., et al., 2011, Risk assessment of **combined exposure** to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework, in: Regulatory Toxicology and Pharmacology, verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466831>
- [84] United States Environmental Protection Agency (EPA), 2015, **Exposure Assessment Tools** by Tiers and Types - **Aggregate and Cumulative**, Overview, Stand: 11.11.2015, verfügbar unter: <http://www2.epa.gov/expobox/exposure-assessment-tools-tiers-and-types-aggregate-and-cumulative> (abgerufen am 12.12.2016)

- [85] EFSA, 2013, International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of **Combined Exposure** to Multiple Chemicals, EFSA Journal 11(7):3313 [69 pp.], <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/3313> (abgerufen am 12.12.2016)
- [86] Lofstedt, R.E., 2011, **Risk versus Hazard** – How to Regulate in the 21st Century, in: The European Journal of Risk Regulation (EJRR) 2/2011, <http://risksummit.eu/wp-content/uploads/2013/06/Risk-Versus-Hazard-Prof.-Ragnar-Lofsted.pdf> (abgerufen am 12.12.2016)
- [87] EWG, 1976, Richtlinie des Rates vom 27.07.1976 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen (**76/769/EWG**), verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0769:20081211:DE:PDF> (abgerufen am 12.12.2016)
- [88] Krause, M., 2010, Zulassung nach EU-Richtlinie 98/8/EG – **Biozidprodukte im Betrieb**, in: Sicherheitssingenieur 07/2010, S.30-37, <http://epaper.konradin-relations.de/onet/SI/2010007/pdf/heft0710.pdf> (abgerufen am 12.12.2016)
- [89] EU-Kommission, 1994, Entscheidung vom 14.09.1994 über das von Deutschland gemeldete Verbot von **Pentachlorphenol**, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994D0783&from=DE>
- [90] **Renn, O.**, Die Akzeptabilität von Risiken, Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 7/8/2008, S.289-293, verfügbar unter: [http://www.gefahrstoffe.de/gest/article.php?data\[article_id\]=43426](http://www.gefahrstoffe.de/gest/article.php?data[article_id]=43426) (abgerufen am 12.12.2016)
- [91] **Pürgy, R.**, et al., 2014, Stoffzulassung nach REACH – erste Erfahrungen aus Österreich, in: Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft, Nr.01/14, S.7-13
- [92] Thieme Verlag, Stuttgart, **Römpp** Lexikon Chemie, online-Version, verfügbar unter <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/Welcome.do> (abgerufen am 12.12.2016)
- [93] **Belitz, H.-D.**, Grosch, W., Schieberle, P., Lehrbuch der Lebensmittelchemie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008, DOI 10.1007/978-3-540-73202-0,
- [94] Schormüller, J., **Die Bestandteile der Lebensmittel**, Springer-Verlag 1965
- [95] **Rote Liste**® Service GmbH, Rote Liste (Buchform), Frankfurt a.M., Aug.2014, ISBN-13: 978-3-939192-80-0, verfügbar unter <http://www.rote-liste.de/> (abgerufen am 12.12.2016)
- [96] Europäische Arzneibuch-Kommission, **Pharmacopoea Europaea (Ph. Eur.)**, Aug. 8.6, Index, verfügbar unter https://www.edqm.eu/sites/default/files/index_8_6_english_pheur_04_2015.pdf und <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [97] Medizinische Medien Informations GmbH, **Gelbe Liste** Pharmaindex³⁴³, verfügbar unter <http://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/w/liste/AA> (abgerufen am 12.12.2016)
- [98] EU-Kommission, **„Pesticide Database“**, verfügbar unter <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN> (abgerufen am 12.12.2016)
- [99] EU-Kommission, Verordnung Nr. **540/2011** vom 25.05.11 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Liste zugelassener Wirkstoffe, Stand M158 vom 18.11.15, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:02011R0540-20151209&qid=1453654379193&from=DE> (abgerufen am 12.12.2016)
- [100] EWG, 1991, Richtlinie des Rates **91/414/EWG** vom 15.07.1991 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln, Stand M 104 vom 29.09.08, verfügbar unter http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/00_Rechtsgrundlagen/01_EU/RL_91_414_EWG.pdf, ergänzt durch weitere 21 Aufnahme-Richtlinien gemäß [http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1991L0414:20081211:DE:PDF)

³⁴³ In der Gelben Liste funktionierte die „Profisuche ... derzeit leider nicht fehlerfrei, wir sind bereits dabei, die Seite zu relaunchen“ (Auskunft von Frau Ellen Reifferscheid, Leiterin Online-Redaktion, Medizinische Medien Informations GmbH, Neu-Isenburg, via email vom 25.01.2016).

- lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=URISERV:l13002a&from=DE, (abgerufen am 12.12.2016)
- [101] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (**BVL**), Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln 2009, 26.01.11, verfügbar unter http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/04_Pflanzenschutzmittel/bericht_WirkstoffelnPSM_2009.html (abgerufen am 12.12.2016)
- [102] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), **Unionsliste** der genehmigten Biozid-Wirkstoffe, verfügbar unter <http://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/de/Biozide/Wirkstoffe/Genehmigte-Wirkstoffe/Genehmigte-Wirkstoffe.html>, alternativ Europäische Chemikalienagentur (ECHA), verfügbar unter <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/biocidal-active-substances> (abgerufen am 12.12.2016)
- [103] EG-Kommission, Verordnung Nr. **1451/2007** vom 04.12.07 über die zweite Phase des Zehn-Jahres-Arbeitsprogramms gemäß Artikel 16 Absatz 2 der Richtlinie 98/8/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten, Stand M2 vom 25.06.13, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1453746788944&uri=CELEX:02007R1451-20130901> (abgerufen am 12.12.2016)
- [104] REACH-Helpdesk, **Anhang XIV** der REACH-Verordnung (Zulassungspflichtige Stoffe), verfügbar unter <http://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/de/REACH/Zulassung-Beschaenkung/Zulassung/Anhang-XIV/Anhang14.html>, alternativ ECHA, verfügbar unter <http://echa.europa.eu/de/addressing-chemicals-of-concern/authorisation/recommendation-for-inclusion-in-the-authorisation-list/authorisation-list> (abgerufen am 12.12.2016)
- [105] REACH-Helpdesk, **Kandidatenliste** für zulassungspflichtige Stoffe, verfügbar unter <http://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/de/REACH/Kandidatenliste/Kandidatenliste.html>, alternativ ECHA, verfügbar unter <http://echa.europa.eu/de/candidate-list-table> (abgerufen am 12.12.2016)
- [106] REACH-Helpdesk, **Anhang XVII** (Liste der beschränkten Stoffe), verfügbar unter <http://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/de/REACH/Zulassung-Beschaenkung/Beschaenkung/Anhang-XVII/Anhang17.html>, alternativ ECHA, <http://echa.europa.eu/de/addressing-chemicals-of-concern/restrictions/substances-restricted-under-reach> (abgerufen am 12.12.2016)
- [107] ECHA, Verzeichnis der **Stoffregistrierungen**, verfügbar unter <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/registered-substances> (abgerufen am 12.12.2016)
- [108] **Swanton, C. J.**, et al., 2011, Similarities between the discovery and regulation of pharmaceuticals and pesticides: in support of a better understanding of the risks and benefits of each, in: Pest Management Science, S.790-797, doi: 10.1002/ps.2179, verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21520394> (abgerufen am 12.12.2016)
- [109] Verordnung (EG) Nr. 1185/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. November 2009 über **Statistiken zu Pestiziden**, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32009R1185> (abgerufen am 12.12.2016)
- [110] BAuA, REACH-Helpdesk, 2010, **Borsäure-Aufnahme** in die Kandidatenliste, 18.06.2010, verfügbar unter <http://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/de/REACH/Kandidatenliste/Listen/Bors%C3%A4ure/Bors%C3%A4ure.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [111] Lingenhöhl, D., AKW Fessenheim: Rettete **Bor** das Kernkraftwerk?, Spektrum online, 04.03.2016, verfügbar unter: <http://www.spektrum.de/news/rettete-bor-das-kernkraftwerk/1401811> (abgerufen am 12.12.2016)
- [112] ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, 2015, BfArM informiert über Fälle von PML unter **Dimethylfumarat Therapie**, 07.04.2015, verfügbar unter: <http://www.ifap.de/arzneimitteltherapiesicherheit/live-ticker-amts-nachrichten/artikel/article/bfarm-informiert-ueber-faelle-von-pml-unter-dimethylfumarat-therapie/> (abgerufen am 12.12.2016)
- [113] Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) Freiburg, Bedarfsgegenstände aus Textilien und Leder, in: Jahresbericht 2009, erschienen am 03.10.2010, verfügbar unter <http://www.ua->

[bw.de/uploaddoc/cvuafr/Jahresbericht%20CVUA%20FR%202009_Bedarfsgegenstaende%20aus%20Textilien%20und%20Leder.pdf](http://www.bw.de/uploaddoc/cvuafr/Jahresbericht%20CVUA%20FR%202009_Bedarfsgegenstaende%20aus%20Textilien%20und%20Leder.pdf)

- [114] EU-Kommission, Verordnung (EU) Nr. 412/2012 vom 15. Mai 2012 zur Änderung von Anhang XVII der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, Beschränkung von **DMF**, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0412&rid=1> (abgerufen am 12.12.2016)
- [115] EU-Kommission, Richtlinie 2009/37/EG vom 23.04.2009 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Chlormequat, **Kupferverbindungen**, Propaquizafop, Quizalofop-P, Teflubenzuron und Zeta-Cypermethrin, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32009L0037> (abgerufen am 12.12.2016)
- [116] BfR, 2012, Der Einsatzbereich von **Natamycin** als Lebensmittelzusatzstoff sollte nicht erweitert werden, Stellungnahme Nr. 003/2012 vom 12.01.2012, verfügbar unter: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/der-einsatzbereich-von-natamycin-als-lebensmittelzusatzstoff-sollte-nicht-erweitert-werden.pdf> (abgerufen am 12.12.2016)
- [117] EG-Parlament und EG-Rat, Richtlinie 2003/114/EG vom 22.12.2003 zur **Änderung der Richtlinie 95/2/EG** über andere Lebensmittelzusatzstoffe als Farbstoffe und Süßungsmittel, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:32003L0114> (abgerufen am 12.12.2016)
- [118] Müller-Jahnke, W.D., Friedrich, C., Meyer, U, 2005, Arzneimittelgeschichte, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, ISBN 3-8047-2113-3,
- [119] Krause, M., Dr. Louis de Leuw, in: Romerike Berge - Zeitschrift des Bergischen Geschichtsvereins (bgv), 2018
- [120] Christoph Gradmann: Krankheit im Labor - **Robert Koch** und die medizinische Bakteriologie, Wallensteinverlag 2005, ISBN: 978-3-89244-922-5,
- [121] Engel, J.K., Deich, 1958, Dr.med., **Arzneimittel aus der Waschküche? Ein Spiegel-Gespräch** mit dem Präsidenten des „Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie“, Leopold Arnspurger, in: Der Spiegel, 05.02.1958, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-41760623.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [122] Akst, J., 2013, **The Elixir Tragedy 1937**, in: The Scientist Magazine, 01.06.2013, verfügbar unter: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/35714/title/The-Elixir-Tragedy--1937/> (abgerufen am 12.12.2016)
- [123] Der Spiegel **1955, Medikamente - Es gibt keine Vorschriften**, 14.12.1955, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-31971751.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [124] Der Spiegel, **1957, Medikamente - Tod durch Stalinon**, Ausg.45, 06.11.1957, S.52 -54, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-41759793.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [125] EWG, 1957, **Vertrag von Rom** zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) vom 25.03.1957, <http://www.europarl.europa.eu/brussels/website/media/Basis/Vertraege/Pdf/EWG-Vertrag.pdf> (abgerufen am 12.12.2016)
- [126] Taxacher, G., **2006, Der lange Weg zum Arzneimittelgesetz**: Hundert Jahre Gesetzeslücke, WDR 24.11.2006, verfügbar unter: http://www1.wdr.de/themen/archiv/sp_contergan/contergan164.html (abgerufen am 12.12.2016)
- [127] EWG, 1965, Richtlinie **65/65/EWG** des Rates vom 26.01.1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:DE:HTML> (abgerufen am 12.12.2016)
- [128] EWG, 1975, Richtlinie **75/318/EWG** des Rates vom 20.05.1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch- pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimittelspezialitäten, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A31975L0318> (abgerufen am 12.12.2016)
- [129] EWG, 1975, Zweite Richtlinie **75/319/EWG** des Rates vom 20.05.1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A31975L0319> (abgerufen am 12.12.2016)

- [130] Verordnung (EWG) Nr. **2309/93** des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1485713598437&uri=CELEX:01993R2309-20031001> (abgerufen am 12.12.2016)
- [131] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (**BfArM**), 2015, Jahresbericht 2014/2015, verfügbar unter http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Publ/Jahresbericht/_node.html (abgerufen am 12.12.2016)
- [132] Hart, D., Die Nutzen/Risiko-Abwägung im Arzneimittelrecht - Ein Element des Health Technology Assessment, in: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz, 02/2005, S.204-214, verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-004-0977-2> (abgerufen am 06.09.2017)
- [133] Mettke, T., 2001, Geschichte und Bedeutung des Lebensmittelrechts, in: Kommentar zum Lebensmittelrecht (**LFGB** 061001), Behr's Verlag Hamburg, ISBN 978-3-95468-319-2, verfügbar unter: www.lebensmittelrecht.com/lebensmittelrecht_pro/demo/LFGB/Kommentar_LFGB_03.pdf
- [134] Lück, E., Jäger, M., Chemische **Lebensmittelkonservierung** – Stoffe, Wirkungen, Methoden, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 3. Aufl. 1995, ISBN: 978-3-642-63387-4, DOI: 10.1007/978-3-642-57868-7
- [135] Rittmann, R., 2015, Warum sollte das Reinheitsgebot noch zeitgemäß sein?, in: Die Welt, 27.10.2015, verfügbar unter: www.welt.de/sonderthemen/bierreport/article148093684/Warum-sollte-das-Reinheitsgebot-noch-aktuell-sein.html (abgerufen am 12.12.2016)
- [136] Engel, J. K., Deich, F. Dr.med., 1958, Gift in der Nahrung? Ein SPIEGEL-Gespräch mit dem Leiter der ‚Deutschen Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie‘, Prof. S Walter Souci, in: Der Spiegel 45/1958, 05.11.58, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-41759563.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [137] EWG, 1962, Richtlinie **62/2645/EG** des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für färbende Stoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen, in: ABL. 115 vom 11.11.1962, S. 2645-2654, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1451135349116&uri=CELEX:31962L2645> (abgerufen am 12.12.2016)
- [138] EWG, 1964, Richtlinie **64/54/EWG** des Rates vom 5. November 1963 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für konservierende Stoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1451155977854&uri=CELEX:31964L0054> (abgerufen am 12.12.2016)
- [139] IPCS, 1987, Principles for the **Safety Assessment of Food Additives** and Contaminants in Food (EHC 70), verfügbar unter <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm> (abgerufen am 12.12.2016)
- [140] EWG, 1988, Richtlinie 89/107/EWG des Rates vom 21.12.1988 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über **Zusatzstoffe**, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=URISERV%3A121067> (abgerufen am 12.12.2016)
- [141] EU-Kommission, GD Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, **Positivliste der Lebensmittelzusatzstoffe (Food Additives Database)**, verfügbar unter: https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1 (abgerufen am 12.12.2016)
- [142] Gürtler, R., 2010, **Sicherheit von Lebensmittelzusatzstoffen** aus nationaler und EU-Sicht, in: Bundesgesundheitsblatt, 6/10, S.554-560
- [143] EU-Agentur für Lebensmittelsicherheit (EFSA), 2012, Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food' (ANS), **Guidance for Submission for Food Additive Evaluations**, EFSA Journal 10(7):2760, verfügbar unter: <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/2760> (abgerufen am 12.12.2016)
- [144] EFSA, 2015, Umfassende Europäische **Datenbank der EFSA über den Lebensmittelverzehr**, 11.12.2015, verfügbar unter: <http://www.efsa.europa.eu/de/food-consumption/comprehensive-database> (abgerufen am 12.12.2016)

- [145] EFSA, Lebensmittelzusatzstoffe (ibs. **Food Additives Intake Model, FAIM**), verfügbar unter: <http://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/additives> (abgerufen am 12.12.2016)
- [146] **Homer**, Odyssee, übersetzt v. Voß, J.H., Insel Verlag, 1990, Frankfurt a.M., ISBN 3 458 32904 8, hier Kap.58, verfügbar unter: <http://gutenberg.spiegel.de/buch/odyssee-1822/58> (abgerufen am 12.12.2016)
- [147] Homer, Ilias, übersetzt v. Voß, J. H., Inselverlag Frankfurt/M., 1990, hier: 16. Gesang, verfügbar unter: <http://gutenberg.spiegel.de/buch/ilias-9-bis-16-gesang-7054/9> (abgerufen am 12.12.2016)
- [148] Micklitz, H.W., **Geschichtliche Entwicklung von Pflanzenschutz** und Pflanzenschutzrecht – Entwicklungslinien der Geschichte des deutschen Pflanzenschutzrechts, in: Tagungsband zum Bremer Kolloquium über Pflanzenschutz, Hrsg. Rehbindler, E., Düsseldorf, 1991, verfügbar unter: <https://opus4.kobv.de/opus4-bamberg/frontdoor/index/index/docId/47891> (abgerufen am 12.12.2016)
- [149] Brammeier, H., Beer, H., Klingauf, F., Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft: Pflanzenschutz, Umweltschutz, Verbraucherschutz im Spiegel der **BBA-Arbeiten** und jüngsten Regierungserklärungen, in: Nachrichtenblatt des Deutschen Pflanzenschutzdienstes, Eugen Ulmer Verlag GmbH & Co., Stuttgart, Nr. 5, 2001, S. 120-127, ISSN 0027-7479, verfügbar unter: <https://ojs.openagrar.de/index.php/NachrichtenblattDPD/article/view/5657> (abgerufen am 12.12.2016)
- [150] Appel, O., Das **deutsche Pflanzenschutzgesetz**, in: Der Züchter (heute: Theoretical and Applied Genetics), Sonderdruck, Heft 1, Springer Verlag 1938, S.21-24
- [151] Klee, E., Die Geschichte der **Giftmörderin**, in: Die Zeit, 01.09.1995, verfügbar unter: http://www.zeit.de/1995/36/Die_Geschichte_der_Giftmoerderin/komplettansicht?print (abgerufen am 12.12.2016)
- [152] Franke, K., Kunkel, A., 1969, Das Risiko ist sicher unbestritten - SPIEGEL-Gespräch mit Bundesgesundheitsminister **Käte Strobel** über die Insektengift-Gefahr, in: DER SPIEGEL 50/69 vom 08.12.1969, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-45520397.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [153] EWG, 1976, Richtlinie **76/895/EWG** des Rates vom 23. November 1976 über die Festsetzung von Höchstgehalten an **Rückständen von Schädlingsbekämpfungsmitteln auf und in Obst** und Gemüse, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1493747356810&uri=CELEX:31976L0895> (abgerufen am 12.12.2016)
- [154] EWG, 1990, Richtlinie **90/642/EWG** des Rates vom 27. November 1990 über die Festsetzung von Höchstgehalten an **Rückständen von Schädlingsbekämpfungsmitteln auf und in bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs**, einschließlich Obst und Gemüse, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1493747266477&uri=CELEX:31990L0642> (abgerufen am 12.12.2016)
- [155] EWG, 1986, Richtlinie **86/362/EWG** des Rates vom 24. Juli 1986 über die Festsetzung von Höchstgehalten an **Rückständen** von Schädlingsbekämpfungsmitteln auf und in **Getreide**, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1493745779843&uri=CELEX:31986L0362> (abgerufen am 12.12.2016)
- [156] EWG, 1986, Richtlinie **86/363/EWG** des Rates vom 24. Juli 1986 über die Festsetzung von Höchstgehalten an **Rückständen** von Schädlingsbekämpfungsmitteln auf und in Lebensmitteln **tierischen Ursprungs**, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1493746921244&uri=CELEX:31986L0363> (abgerufen am 12.12.2016)
- [157] EG, 2005, Verordnung Nr. **396/2005** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Februar 2005 über **Höchstgehalte** an Pestizidrückständen in oder auf Lebens- und Futtermitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs und zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1493745664402&uri=CELEX:32005R0396> (abgerufen am 12.12.2016)
- [158] EWG, Richtlinie **78/631/EWG** des Rates vom 26. Juni 1978 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und **Kennzeichnung gefährlicher Zubereitungen (Schädlingsbekämpfungsmittel)**, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1493740750955&uri=CELEX:31978L0631> (abgerufen am 12.12.2016)

- [159] EWG, 1978, Richtlinie **79/117/EWG** des Rates vom 21.12.1978 über das **Verbot des Inverkehrbringens und der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln**, die bestimmte Wirkstoffe enthalten, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A31979L0117> (abgerufen am 12.12.2016)
- [160] Anonymus, Pestizide - Stummer Frühling, in: Der Spiegel, 24.05.1982, S. 76f verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-14336276.html> (abgerufen am 12.12.2016)
- [161] Engeln, H., Pestizide im Trinkwasser: Wieviel sollen wir schlucken?, in: Die Zeit, 22.05.1987, verfügbar unter: <http://www.zeit.de/1987/22/wieviel-sollen-wir-schlucken> (abgerufen am 12.12.2016)
- [162] EWG, 1991, Richtlinie Nr. **91/414/EWG** des Rates vom 15. Juli 1991 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln, ABl. L 230 vom 19.8.1991, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1494422415353&uri=CELEX:31991L0414> (abgerufen am 12.12.2016)
- [163] Yadav, R., 2016, Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides, 1st edition, 3rd revision, ISBN: 978 92 5 109265 1, verfügbar unter: <http://www.who.int/whopes/resources/9789251092651/en/> (abgerufen am 16.10.2017)
- [164] Steer, A., Alt, V., Goebel, D., 2007, **Bewertung der Produktqualität von Pflanzenschutzmitteln**, Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 01/2007, S. 83-88
- [165] BVL, Verzeichnis in Deutschland **zugelassener Pflanzenschutzmittel**, verfügbar unter: <https://apps2.bvl.bund.de/psm/jsp/index.jsp> (abgerufen am 31.12.15),
- [166] EU-Kommission, 2015, Durchführungsverordnung (EU) 2015/553 vom 7. April 2015 zur Genehmigung des Wirkstoffs **Cerevisan** gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln sowie zur Änderung des Anhangs der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1494766290845&uri=CELEX:32015R0553> (abgerufen am 12.12.2016)
- [167] Industrieverband Agrar e. V. (IVA), **Zonen im PSM-Zulassungsverfahren**, verfügbar unter: http://www.iva.de/sites/default/files/bilder/branche/iva_psmzu_grafik_web.jpg (abgerufen am 12.12.2016)
- [168] BVL, 2012, **Unzulässige Beistoffe** gemäß Artikel 27 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009, verfügbar unter: http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/04_Pflanzenschutzmittel/00_fachmeldungen/2012_dritter_workshop_produkchemie/unzulaessige_beistoffe.html (abgerufen am 12.12.2016)
- [169] EU-Kommission, 2013, Mitteilung im Rahmen der Verordnung (EU) Nr. 283/2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln (2013/C 95/01), verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:095:0001:0020:DE:PDF> (abgerufen am 17.10.2017)
- [170] EU-Kommission, 2013, Mitteilung im Rahmen der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 (2013/C 95/02), verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:095:0021:0037:DE:PDF> (abgerufen am 17.10.2017)
- [171] Deutscher Bundestag, **Umweltgutachten 1978** des Sachverständigenrats für Umweltfragen (SRU), Drucksache 8/1938 vom 19.09.1978, Absatz 930, verfügbar unter: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/08/019/0801938.pdf> (abgerufen am 12.12.2016)
- [172] EG-Kommission, 94/783/EG: Entscheidung der Kommission vom 14. September 1994 über das von Deutschland gemeldete **Verbot von Pentachlorphenol**, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1497176499147&uri=CELEX:31994D0783> (abgerufen am 12.12.2016)
- [173] EG, 1998, Richtlinie **98/8/EG** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Februar 1998 über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1494853865042&uri=CELEX:01998L0008-20130901>
- [174] EG, 2000, Verordnung (EG) Nr. **1896/2000** der Kommission vom 07.09.2000 über die erste Phase des Programms gemäß Artikel 16 Absatz 2 der Richtlinie 98/8/EG des Europäischen Parlaments und des

- Rates über Biozid-Produkte, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1497890943207&uri=CELEX:32000R1896> (abgerufen am 12.12.2016)
- [175] EG, 2003, Verordnung (EG) Nr. **2032/2003** der Kommission vom 4. November 2003 über die zweite Phase des Zehn-Jahres-Arbeitsprogramms gemäß Artikel 16 Absatz 2 der Richtlinie 98/8/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1896/2000, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1497891138934&uri=CELEX:32003R2032> (abgerufen am 12.12.2016)
- [176] ECHA, Biozide Wirkstoffe (**Unionsliste**), verfügbar unter: <https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/biocidal-active-substances> (abgerufen am 23.05.2017),
- [177] Mazza, P. P. A., Martini, F., Sala, B., et al., A new Palaeolithic discovery: tar-hafted stone tools in a European Mid-Pleistocene bone-bearing bed, in: Journal of Archaeological Science, Bd.33, Nr.9, 09/2006, S. 1310–1318, verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305440306000197> (abgerufen am 25.06.2017),
- [178] Müller, J., 2009, Kupfer, Megalithen und neue Technologien, Universität Kiel, S. 301–332, in: Jockenhövel, A. (Hrsg.), WBG Weltgeschichte. Eine globale Geschichte von den Anfängen bis ins 21. Jahrhundert, Bd.I: Grundlagen der globalen Welt. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, verfügbar unter: https://web.archive.org/web/20140529151257/http://www.uni-kiel.de/ufg/bereiche/dateienJMuller/mueller_2009_kupfer_populaer.pdf (abgerufen am 25.06.17).
- [179] Budka, J., Heilkunst und Zauberei - Medizin im Alten Ägypten, in: Kemet 9, Nr. 4, 2000, S. 13 – 19, verfügbar unter: http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/propylaeumdok/3416/1/Budka_Heilkunst_und_Zauberei_2000.pdf (abgerufen am 12.12.2016)
- [180] Hippokrates, De morbo Epidemiorum, libr. IV. art. 20. edemte Foesio, zitiert nach: Tanquerel des Planches, L., 1842, Die gesammten Bleikrankheiten in ihren historischen, anatomischen, physiologischen, chemischen, äthiologischen, therapeutischen und sanitätspolizeilichen Beziehungen vom neuesten Standpunkte der Medicin aus gewürdigt, 1. Bd., übersetzt von Siegmund Frankenberg, Gottfr. Hasse-Verlag Quedlinburg Leipzig,
- [181] Wienau, R., 1993, Entwicklung der Lehre von den Berufskrankheiten, in: Technik und Medizin, Bd.4, S. 205 – 227, Springer Verlag Berlin-Heidelberg GmbH, ISBN 978-3-662-01061-7, DOI 10.1007/978-3-662-01060-0,
- [182] Norddeutscher Bund, **1869, Gewerbeordnung**, § 107, Bundesgesetzblatt No. 26 (Nr. 312), 21.06.1869, verfügbar unter: http://www.zaar.uni-muenchen.de/download/doku/historische_gesetze/mo-nr_5_gewo_105ff.pdf (abgerufen am 20.07.2017)
- [183] Bundesministerium für Arbeit und Soziales (**BMAS**), **In die Zukunft gedacht** - Bilder und Dokumente zur Deutschen Sozialgeschichte (Begleitband), April 2008, verfügbar unter: <http://www.bmas.de/DE/Service/Medien/Publikationen/in-die-zukunft-gedacht-die-geschichte-der-sozialen-sicherung.html> (abgerufen am 19.07.2017)
- [184] Hien, W., 2012, Restriktives Recht, restriktive Praxis: Das Elend mit den Berufskrankheiten - Kritik an der bestehenden Situation und Ansätze für einen Wandel, in: Soziale Sicherheit 11 /2012, verfügbar unter: www.wolfgang-hien.de/download/2013/Wolfgang_Hien.pdf, (abgerufen am 02.07.2017),
- [185] Deutsche Forschungsgemeinschaft (**DFG**), Pressemitteilung Nr. 63, 29.09.2005, 50 Jahre im Dienst der Gesundheit, verfügbar unter: http://www.dfg.de/service/presse/pressemitteilungen/2005/pressemitteilung_nr_63/index.html (abgerufen am 06.08.17)
- [186] Möller, D., 2005, **Luft**: Chemie, Physik, Biologie, Reinhaltung, Recht; de Gruyter Verlag, Berlin New York 2003, ISBN 3-11-016431-0,
- [187] Uerkötter, F., Wie neu sind die neuen sozialen Bewegungen? Revisionistische Bemerkungen vor dem Hintergrund der umwelthistorischen Forschung, in: Mitteilungsblatt des Instituts für soziale Bewegungen 31 (2004), S. 109-133, verfügbar unter: <http://www.isb.ruhr-uni-bochum.de/publikationen/mitteilungsblatt/volltexte/index.html.de> (abgerufen am 01.07.2017),
- [188] Fürst zu Hohenlohe, W., Deutscher Kaiser, König von Preußen, Bürgerliches Gesetzbuch (BGB), 18.08.1896, Stand 1957, § 906, verfügbar unter:

- http://www.koeblergerhard.de/Fontes/BGB/BGB1957_BGBI_I_S.861.htm (abgerufen am 06.08.2017)
- [189] Der Spiegel, 1961, „Ruhr / Luftreinigung - Zu blauen Himmeln“, Ausg.33, S.22ff, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-43365482.html> (abgerufen am 07.08.2017)
- [190] Farrell, A.E., Jäger, J., Assessments of regional and global environmental risks - designing processes for the effective use of science in decisionmaking, Resources for the Future, Washington, DC 2006, ISBN 1-933115-04-1
- [191] EWG, 1976, Richtlinie **76/769/EWG** des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen, 27.07.1976, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1499020185252&uri=CELEX:31976L0769> (abgerufen am 02.07.2017)
- [192] Murphy, P. M., Rigat, P., 1994, Europäische Kommission (GD XI): **Anmeldung neuer Stoffe** in der Europäischen Union. Luxemburg, ISBN 92-826-7880-6, verfügbar unter: <http://bookshop.europa.eu/en/the-notification-of-new-substances-in-the-european-union-pbCR8093056/> (abgerufen am 07.08.2017)
- [193] Dt. Bundestag, 1986, Bericht der Bundesregierung über die Anwendung und die Auswirkungen des Chemikaliengesetzes (Drucksache 10/5007), 05.02.1986, verfügbar unter <http://dipbt.bundestag.de/doc/btd/10/050/1005007.pdf> (abgerufen am 07.08.2017)
- [194] EWG-Rat, 1979, Richtlinie 79/831/EWG zur sechsten Änderung der Richtlinie 67/548/EWG (**Neustoffrichtlinie**), verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1501769625327&uri=CELEX:31979L0831> (abgerufen am 03.08.2017)
- [195] EWG-Rat, 1992, Richtlinie 92/32/EWG zur siebten Änderung der Richtlinie 67/548/EWG, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1501771020656&uri=CELEX:31992L0032> (abgerufen am 03.08.2017)
- [196] Findenegg, H., 2008, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), REACH-Info 4: Neustoffe und REACH, Dortmund 2008, 1. Aufl., S.7, ISBN 978-3-88261-599-9, verfügbar unter: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Praxis/REACH-Info/REACH-Info-04.html> (abgerufen am 08.08.2017)
- [197] EG-Kommission, 1990, EINECS, in: Amtsblatt 90/C 146A/01, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=OJ:C:1990:146A:TOC> (abgerufen am 08.08.2017)
- [198] EWG-Kommission, 1981, Entscheidung 81/437/EWG, European Core Inventory (ECOIN), Anh. Teil I, Brüssel-Luxemburg, ISBN 92-825-2463-9, verfügbar unter <https://publications.europa.eu/de/publication-detail/-/publication/e400155e-e0dc-4eaa-954d-583b54384274> (abgerufen am 03.08.2017)
- [199] EWG-Rat, Verordnung Nr. **793/93** zur Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:31993R0793> (abgerufen am 09.08.2017)
- [200] EG-Kommission, 1994, Verordnung (EG) Nr. **1488/94** zur Festlegung von Grundsätzen für die Bewertung der von Altstoffen ausgehenden Risiken für Mensch und Umwelt, verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1501772006543&uri=CELEX:31994R1488> (abgerufen am 03.08.2017)
- [201] LANXESS Deutschland GmbH, Industrial and Environmental Affairs, Sicherheit durch Transparenz - Managing Chemistry, Stand: 09/2005, verfügbar unter: https://lanxess.de/uploads/tx_lxsmatrix/lxs_chem_sicherheit_bro_0509d_01.pdf, (abgerufen am 03.08.2017)
- [202] EG-Kommission, 2001, **Weißbuch** - Strategie für eine zukünftige Chemikalienpolitik (KOM(2001) 88 endgültig), verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1502351534202&uri=CELEX:52001DC0088> (abgerufen am 10.08.2017)
- [203] ECHA, Verzeichnis der zulassungspflichtigen Stoffe (**Anhang XIV**, REACH-Verordnung): <http://echa.europa.eu/de/addressing-chemicals-of-concern/authorisation/recommendation-for-inclusion-in-the-authorisation-list/authorisation-list> (abgerufen am 12.12.2016)

- [204] ECHA, **Registrierte Stoffe** im Rahmen des REACH-Zulassungsverfahrens, verfügbar unter: <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/registered-substances>
- [205] ECHA, **Kandidatenliste** im Rahmen des REACH-Zulassungsverfahrens, 2016, verfügbar unter: <http://echa.europa.eu/de/candidate-list-table> (abgerufen am 12.12.2016)
- [206] BAuA, 2012, REACH-Info-Broschüre 10, Die Zulassung unter REACH, 1. Aufl., ISBN: 978-3-88261-702-3, verfügbar unter: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Praxis/REACH-Info/REACH-Info-10.html> (abgerufen am 28.08.2017)
- [207] Radons, G., 1998, **Fraktale**, in: Lexikon der Physik, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, verfügbar unter: <http://www.spektrum.de/lexikon/physik/fraktale/5252> (abgerufen am 12.12.2016)
- [208] El-Sharif, Y., Verschwörungstheorien in der Wirtschaft Die große **Süßstoff**-Lüge, in: Der Spiegel, 16.01.2015, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/wirtschaft/verschwuerungstheorien-suessstoff-aspartam-in-cola-light-macht-krank-a-1011698.html> (abgerufen am 27.09.17)
- [209] Fischer, K., Mastheis, K., Glyphosat - Letzte Runde im Kampf um das Unkrautgift, in: Der Spiegel, 18.05.2016, <http://www.handelsblatt.com/technik/energie-umwelt/glyphosat-groesster-einzelverbraucher-ist-die-bahn/13607880-2.html> (abgerufen am 27.09.17),
- [210] Lenzen-Schulte, M., 2016, Krankmachende Weichmacher: Vom Notfall auf der Kinderstation zum Zappelphilipp, in: FAZ, 12.07.2016, <http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/kinder-mit-adhs-syndrom-womoeglich-durch-weichmacher-erkrankt-14285669.html> (abgerufen am 27.09.17),
- [211] Gukelberger-Felix, G., 2015, E-Nummern - Bei diesen Zusatzstoffen ist Vorsicht geboten, in: Der Spiegel, 03.11.2015, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/gesundheit/ernaehrung/e-nummern-ueberblick-bei-diesen-zusatzstoffen-ist-vorsicht-geboten-a-1039053.html> (abgerufen am 27.09.17)
- [212] Hardinghaus, B., 2007, Das Schweigegeld, in: Der Spiegel, 23.04.2007, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-51292040.html> (abgerufen am 27.09.17)
- [213] Berndt, C., 2010, Gefährliche Medikamententests - Lehren aus London, in: Süddeutsche, 22.05.2010, verfügbar unter: <http://www.sueddeutsche.de/leben/2.220/gefaehrliche-medikamententests-lehren-aus-london-1.858893> (abgerufen am 27.09.17)
- [214] Der Spiegel, 2015, Lebensgefährliche Embolie 31-Jährige verklagt Bayer wegen Antibabypille, 16.12.2015, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/gesundheit/sex/antibabypille-yasminelle-31-jaehrige-verklagt-bayer-a-1068186.html> (abgerufen am 27.09.17)
- [215] Hackenbroch, V., 2015, Medizin - „Ich will ja nicht rumheulen“, in: Der Spiegel 51/2015, verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-140390052.html> (abgerufen am 27.09.17),
- [216] WHO/FAO, 2006, Paper 87 - Food Safety Risk Analysis, Rom, verfügbar unter: <http://www.fao.org/docrep/012/a0822e/a0822e.pdf> (abgerufen am 12.12.2016)
- [217] Yanga, W., Liua, W., Viña, A., et al., Nonlinear effects of group size on collective action and resource outcomes, in: Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America (PNAS), 07/2013, doi: 10.1073/pnas.1301733110, verfügbar unter: <http://www.pnas.org/content/110/27/10916> (abgerufen am 22.09.2017)
- [218] Becker, F., 2016, Teamarbeit, Teampsychologie, Teamentwicklung, insbes. Kapitel 4, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, ISBN 978-3-662-49426-4, DOI 10.1007/978-3-662-49427-1
- [219] Grossarth, J., 2017, Der dramatische Kampf um die Deutungshoheit von Glyphosat, in: FAZ, 16.10.2017, verfügbar unter: <http://www.faz.net/aktuell/wirtschaft/glyphosat-eu-entscheidet-ueber-weiteres-vorgehen-15248763.html?printPagedArticle=true#void> (abgerufen am 26.02.2018)
- [220] Teutsch, K., 2017, Robert Menasse: **Die Hauptstadt** - Ein Europa-Bild als Hologramm, Deutschlandfunk, 08.10.2017, verfügbar unter: http://www.deutschlandfunk.de/robert-menasse-die-hauptstadt-ein-europa-bild-als-hologramm.700.de.html?dram:article_id=397712 (abgerufen am 20.10.2017)
- [221] **Menasse, R.**, 2017, Die Hauptstadt, Suhrkamp Verlag, Berlin, ISBN: 978-3-518-42758-3

10.2 Abkürzungen

Abs.	Absatz
ADI	Acceptable daily intake (akzeptable tägliche Ausnahme)
AEL	Acceptable exposure level (akzeptable Expositions-dosis), Beurteilungsmaßstab im Biozid-verfahren
AfA	Application for Authorisation (Zulassungsantrag)
AM	Arzneimittel, Medikament
AMV	Arzneimittelverordnung (EG) Nr.726/2004
AMRL	Arzneimittelrichtlinie 2001/83/EG
Anh.	Anhang
Art.	Artikel
Ast.	Antragsteller
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund
BAC	Benzalkoniumchlorid
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bonn)
BfC	Bundesstelle für Chemikalien, Fachbereich 5 der BAuA (Dortmund)
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung (Berlin)
BMS	Beurteilungsmaßstab (Grenzwert, Richtwert u.ä.)
BMUB	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit
BP	Biozidprodukt
BPD	Biocidal Products Directive, Biozidproducterichtlinie Nr. 98/8/EG
BP-VO	Biocidal Products Regulation, Biozidprodukteverordnung (EU) Nr. 528/2012
BSE	Bovine spongiform encephalopathy, Rinderwahnsinn
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Landwirtschaft (Braunschweig)
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, Ausschuss für Humanarzneimittel (bei EMA)
CLH	Harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung (harmonised classification and labelling)
CLP	Einstufungs-, Kennzeichnungs- und Verpackungsverordnung (EU) Nr.1272/2008 (Classification, Labelling, and Packaging)
CMR	karzinogene, mutagene und reproduktionstoxische Wirkung
CMS	concerned member state (Mitgliedstaat, der die Erstzulassung anzuerkennen hat)
CSR	Stoffsicherheitsbericht (Chemical Safety Report) gemäß REACH-Verordnung [22]
C&L	Classification and Labelling (Einstufung und Kennzeichnung)
DDT	Dichlor-Diphenyl-Trichlorethan
d. h.	das heißt (im Sinne von: das bedeutet)
DMEL	Derived minimum effect level (Beurteilungsmaßstab im Rahmen von REACH)
DNEL	Derived no-effect level (Beurteilungsmaßstab im Rahmen des REACH-Verfahrens)
d. Verf.	die Verfasserin dieser Arbeit
ECHA	Europäische Chemikalienagentur (European Chemicals Agency)
EDF	Environment Defense Fund (nicht-staatliche US-Organisation mit Umweltschutzziele)
EFSA	Europäische Lebensmittelsicherheitsagentur (European Food Safety Agency)
EG	Europäische Gemeinschaft
EHC	‘Environmental Health Criteria Documents’ der WHO
EILINCS	European List of Notified Chemical Substances (Europäisches Neustoffverzeichnis)
EINECS	European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EU-Altstoffverzeichnis)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPA	US Environmental Protection Agency
EU	Europäische Union

EuGRC	Europäischen Grundrechtecharta
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
FAO	Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (Food and Agriculture Organisation 156 of the United Nations)
GD	Generaldirektion
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung (deutsche Verordnung)
GLP	Good Laboratory Practice' gemäß Richtlinie Nr.2004/10/EG
gegebenenfalls	gegebenenfalls
HERO	Chemikalie, für die ein ‚High Expected Regulatory Outcome‘ im Rahmen des REACH-Verfahrens erwartet wird (aufgrund von beispielsweise vielen Verbraucherverwendungen oder viele Berufskrankheitsfälle oder Umweltexposition aus vielen Quellen)
ICH	International Conference on Harmonisation (Arzneimittelbereich)
inkl.	inklusive, einschließlich
ibs.	insbesondere
IPCS	International Programme on Chemical Safety
i.R.	im Rahmen
i.V.m.	in Verbindung mit
k.A.	keine Angaben
Kat.	Kategorie
KMU	Kleine und mittlere Unternehmen (gemäß Kommissionsempfehlung Nr. 2003/361/EG)
KOM	Europäische Kommission
Lit.	Buchstabe
LMV	Lebensmittelbasisverordnung (EG) 178/2002
LMZ	Lebensmittelzusatzstoff bzw. -zusatzstoffe
LMZV	Lebensmittelzusatzstoffverordnung (EG) Nr. 1333/2008
max.	maximal
mind.	mindestens
Mio.	Millionen
mon.	Monat oder Monate
MR	mutal recognition (gegenseitige Anerkennung, Verfahrensweg in EU-Zulassungsverfahren)
MS	EU-Mitgliedstaaten (member states)
MSC	Ausschuss der Mitgliedstaaten bei der ECHA im Rahmen des REACH-Verfahrens (Member State Committee)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (auch "PAH": Hydrocarbons)
PBPK	Physiologie-basierter Pharmakokinetik (Physiologically based pharmacokinetics)
pbt / PBT	persistent, bioakkumulierend und toxisch (gemäß Anhang XIII, Verordnung (EU) 1907/2006)
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
PPP	Plant Protection Products (Pflanzenschutzmittel)
PSM	Pflanzenschutzmittel
PT	Produkttyp innerhalb des Biozidverfahrens (auch als Produktart bezeichnet)
(Q)SAR	(quantitative) structure-activity-relationship, Ableitung toxikologischer Eigenschaften aus der Molekülstruktur
RAC	ECHA-Ausschuss für Risikobewertung (risk assessment comittee)
REACH	Registrierung, Evaluierung (Bewertung) und Authorisierung (Zulassung) von Chemikalien gemäß der Verordnung (EU) Nr. 1907/2006
RL	europäische Richtlinie
RMOA	Risk Management Option Analysis (REACH-Verfahren), beispielsweise harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, Zulassungspflicht oder Beschränkung der Verwendung

RMS	Reporter Member State (Bewertender Mitgliedstaat)
SAR	Struktur-Wirkungsanalyse hinsichtlich toxikologischer Effekte
SCF	Scientific Committee on Food / Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der EU-Kommission
SCFAH	Standing Committee on the Food Chain and Animal Health, Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit
SEA	Sozioökonomische Analyse
SEAC	ECHA-Ausschuss f. sozio-ökonomische Analyse (socio-economic assessment committee)
sog.	so genannt
SVHC	besonders besorgniserregende Stoffe (substances of very high concern)
to	1 Tonne (1 000 kg)
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
REACH	Registrierung, Evaluierung, Authorisierung von Chemikalien
u.a.	unter anderem
u.ä.	und Ähnliches
UBA	Umweltbundesamt (Dessau)
UN	Vereinte Nationen (United Nations)
US	Vereinigte Staaten von Amerika (United States)
usw.	und so weiter
n. Chr.	nach Christus (nach dem Jahr 0 vor >2000 Jahren)
v. Chr.	vor Christus (vor >2000 Jahren)
VO	europäische Verordnung
vpvb / vPvB	sehr persistent und sehr bioakkumulativ (gemäß Anhang XIII, Verordnung (EU) 1907/2006)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WoE	Weight of Evidence (bei fehlender Mindestqualität der einzelnen Studien kann diese durch eine "weight of evidence"-Betrachtung von mehreren Human-, Versuchstierstudien, In-vitro-Daten und Analogiebetrachtungen sowie mechanistische Studien ersetzt werden)
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

10.3 Lebenslauf der Promovendin

03.03.1967	Geburtstag in Düsseldorf
1973 – 1977	Grundschule Solingen-Gräfrath
1977 – 1986	Gymnasium Vogelsang, Solingen-Wald, Abitur 1986
1986 – 1991	Studium der Lebensmittelchemie, BU Wuppertal, 1. Staatsexamen
07 – 08/1991	Werksstudentin bei Bayer Wuppertal
01 – 12/1992	Chemisches Untersuchungsamt Hagen
03/1993	2. Staatsexamen der Lebensmittelchemie
07/1993 – 09/1996	Ingenieurbüro UTEC GmbH Bochum, Umweltgutachterin
10/1996 – 12/2002	Ingenieurbüro Dr. Tillmanns & Partner GmbH, Düsseldorf und Bochum, Umweltgutachterin
02/2003 – 12/2006	Verbraucherzentrale NRW, Düsseldorf (Geschäftsstelle), Refe- rentin für Chemie und Wasser
seit 03/2007	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dort- mund, wissenschaftliche Mitarbeiterin
06/2007	Cambridge 1 st Certificate
09/2015	Zertifikat für Hygienebeauftragte Ärzte
12/2016	Staatlich geprüfte Desinfektorin

10.4 Angrenzende, nicht ausgewertete europäische Richtlinien und Verordnungen

Kurzbezeichnung	Langbezeichnung	Kürzel
Lebensmittelkontaminanten	Verordnung (EWG) Nr. 315/93 ... zur Festlegung von gemeinschaftlichen Verfahren zur Kontrolle von Kontaminanten in Lebensmitteln	VO 317/93
Futtermittelkontaminanten	Richtlinie 2002/32/EG ... über unerwünschte Stoffe in der Tierernährung	RL 2002/32/EG
Pharmarückstände in Fleischwaren	Verordnung (EG) Nr. 470/2009 ... über die Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs	VO 470/2009
Biotechnologische Arzneimittel und für seltene Krankheiten	Verordnung (EG) Nr.1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien sowie Verordnung (EG) Nr.141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden („orphan drugs“)	VO 1394/2007
Kinderarzneimittel	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel	VO 1901/2006
Klinische Prüfungen	Richtlinie 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln	RL 2001/20/EG
Pestizidrückstände in / auf Lebensmitteln	Verordnung (EG) Nr. 396/2005 ... über Höchstgehalte an Pestizidrückständen in oder auf Lebens- und Futtermitteln ...	VO 396/2005
Kosmetikverordnung	Verordnung (EG) Nr.1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30.11.2009 über kosmetische Mittel	[35]
Detergenzienverordnung	Verordnung (EG) Nr. 648/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004 über Detergenzien	VO 648/2004
Medizinprodukte-Richtlinie	Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte sowie Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009, COM(2012) 542 final 2012/0266 (COD), vom 26.09.2012	RL 93/42/EWG
Lebensmittelkontaktmaterialien	Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27.10.2004 über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen	VO (EU) Nr. 1935/2004

10.5 Ausführliche Tabelle zu Kapitel 6.1 Stoffpools

Tabelle 25: Gegenüberstellung von in mehreren Regelungsbereichen verwendbaren Wirkstoffen, Stand 01/2016 (x = aktuell zugelassen, ex = ehemals zugelassen, ba = beantragt, noch in der Bewertung, bs = beschränkt; PT = Biozidprodukttyp, ~~durchgestrichen~~ = abgelehnt/ nicht-zugelassen; to = Tonne, 1000 kg), k.A. = keine Angaben, CAS = Chemical Abstracts Number (internationale Stoffidentifikationsnummer), r = reg. = registriert, k = Kandidat, z = Anh.XIV / zulassungspflichtig)

	LMZ (E-Nr.)	AM (Rote Liste)	PSM-Wirkstoffe			Biozid-Alt-Wirkstoffe				REACH		CAS-Nr.
			BVL, 2009 (o. CAS)	91/414, Anh.I	DaBa	ba = beantragt, g = genehmigt, ex = ehemals verwendet	ex (1451, Anh.I)	ba (1451,Anhang II) PT	ba 1062, Anh.II (PT)	g (PT)	k = Kandidat, z = Zulassungspflicht (Anh.XIV), b = beschränkt (Anh.XVII)	
1. Benzalkoniumchlorid	-	x	DDR 1988- 1994	-	-	x	k.A.	1-4,8,10-12	-	k.A.	-	8001-54-5
2. Benzoesäure	210	-	seit 1998	x RL 2004/30/EG	x VO 823/2012	x	1-4,6,11	-	3,4	<1 Mio. to	-	65-85-0
3. Borsäure	284	-	-	-	ex V 2004/129/EC	x	1-3,6- 13,18,22	-	8	<1 Mio. to	k	10043-35-3
4. Chlorhexidin	-	x	-	-	-	-	-	-	-	„intermediate use only“	-	55-56-1
	-	-	-	-	-	x	-	-	-	k.A.	-	3697-42-5 (Dihydrochlorid)
5. Cyanamid	-	ex ³⁴⁴	1971-2001	-	ex KOM Ent- scheid.2008/745	x	3,18	3,18	-	k.A.	-	420-04-2

³⁴⁴ Cyanamid war beispielsweise enthalten in „Colme-Tropfen“ der Croma-Pharma, Wien, <http://www.netdoktor.at/medikamente/colme-tropfen-272050>, beispielsweise „Antabus lösliche Tabletten“, Actavis Group PTC ehf., Island

	LMZ (E-Nr.)	AM (Rote Liste)	PSM-Wirkstoffe			Biozid-Alt-Wirkstoffe				REACH		CAS-Nr.	
			BVL, 2009 (o. CAS)	91/414, Anh.I	DaBa	ba = beantragt, g = genehmigt, ex = ehemals verwendet	ex (1451, Anh.I)	ba (1451,Anhang II) PT	ba 1062, Anh.II (PT)	g (PT)	k = Kandidat, z = Zulassungspflicht (Anh.XIV), b = beschränkt (Anh.XVII)		registriert, Menge
6.	Dimethylfumarat (DMF)	-	ex ³⁴⁵	-	-	-	(x) ³⁴⁶	-	-	-	k.A.	bs	624-49-7
7.	Ethanol / Ethylalko- hol	-	x	1983-1993	-	-	x	1-4	1,2,4	-	<100 Mio. to	-	64-17-5
8.	Kupfersulfat	-	-	1987-1989	dreibasisches Cu- Sulfat (CuSO ₄ · 3 Cu(OH) ₂) x 2009/37/EG	x V2009/37/EC	x	1,2,4	z (Teil2)	PT2	<100.000 to	-	7758-98-7 7758-99-8 (Pentahyd- rat)
9.	Natamycin	235	x	-	-	-	-	-	-	-	k.A.	-	7681-93-8
10.	Permethrin	-	x	1978-2001	-	-	x	2,3,5,8,9,18,2 2	8,18 9	8,18	k.A.	-	52645-53-1
11.	2-/ortho-Phenylphe- nol (Biphenyl-2-ol)	(ex 231)	-	-	x RL2009/160/EU	x 2009/160/EU	x	1- 4,6,7,9,10,13	1- 4,6,7,9,10,13	1,2,4, 6,13	<100 to	-	90-43-7
12.	Salicylsäure (2- Hydroxy- Benzoessäure)	-	x	-	-	-	x	1-4,6	2-4	-	<100.000 to	-	69-72-7
13.	Schwefeldioxid	220	-	-	-	-	x	1,2,4-6,9,11- 13,22	4 (PT9 als Neu- Wirkstoff beantragt)	-	<1 Mio. to	-	7446-09-5
14.	Silber	174	x	-	-	-	x	2,4,5,9,11	2,4,5,11	-	<1 Mio. to	-	7440-22-4
15.	Sorbinsäure (2,4-	200	-	-	-	-	x	1-10	6	-	<10.000 to	-	110-44-1

³⁴⁵ DMF ist in den Arzneimittelpräparaten Tecfidera® gegen Multiple Sklerose sowie Fumaderm® zur oralen Therapie von Schuppenflechte enthalten (s. www.Gelbe-Liste.de)

³⁴⁶ 2. Sitzung des Ausschusses „Textilien und Leder“ der BfR-Kommission Bedarfsgegenstände, Protokoll vom 19.01.2010, verfügbar unter http://www.bfr.bund.de/cm/343/2_sitzung_des_ausschusses_textilien_und_leder_der_bfr_kommission_bedarfsgegenstaende.pdf

		LMZ (E-Nr.)	AM (Rote Liste)	PSM-Wirkstoffe			Biozid-Alt-Wirkstoffe				REACH		CAS-Nr.
				BVL, 2009 (o. CAS)	91/414, Anh.I	DaBa	ba = beantragt, g = genehmigt, ex = ehemals verwendet				k = Kandidat, z = Zulassungspflicht (Anh.XIV), b = beschränkt (Anh.XVII)		
							ex (1451, Anh.I)	ba (1451,Anhang II) PT	ba 1062, Anh.II (PT)	g (PT)	registriert, Menge	k,z,b	
	Hexa-diensäure)												
16.	Warfarin	-	x	seit 1971	x RL 2006/5/EG	ex v 186/2014	x	14	-	14	„intermediate use only“	-	81-81-2

10.6 Verfahrensabläufe gemäß der Rechtsgrundlagen

10.6.1 Ablauf des AM-Verfahrens

	Ablauf des Arzneimittel-Zulassungsverfahrens		Akteur	Zeitraum (Tage/days)	Quelle	
					national [18]	unionsweit [19]
1.	Antragstellung (im Mitgliedstaat / bei der EMA)		Antragsteller	-	Art.8, Abs.1	Art.4, Abs.1
2.	Vollständigkeitsprüfung des Antrags:		RMS / EMA-Ausschuss (CHMP)	k.A.	k.A.	Art.7, Lit.a
3.	Gutachten:		RMS / CHMP	210 Tage	Art.17. Abs.1, Art.21, Abs.4	Art.6, Abs.3
	beschleunigtes Verfahren (wichtige Arzneimittel)		CHMP	150 Tage	-	Art.14, Abs.9
	• gegebenenfalls Nachlieferungen:		Antragsteller	k.A.	-	Art.7, Lit.c
4.	Übersendung (an Antragsteller),		EMA (CHMP)	-	-	Art.9, Abs.1,3
	4.1 gegebenenfalls Überprüfungsantrag		Antragsteller	60 Tage	-	Art.9, Abs.2
	4.2 Überprüfung von Teilen des GA durch zwei andere CHMP-Mitglieder (gegebenenfalls + wiss. Beratergruppe“)		EMA (CHMP)	60 Tage	-	Art.9, Abs.2
	4.3 Übersendung an KOM, MS, Antragsteller (GA inkl. „Bericht, der die Beurteilung des Arzneimittels durch den Ausschuss enthält“ bzw. „Beurteilungsbericht der pharmazeutischen, vorklinischen und klinischen Studien“)		EMA	15 d	-	Art.9, Abs.3 und 4
5.	Entscheidungsentwurf		KOM	15 d	Art.33	Art.10, Abs.1
6.	Entscheidung		KOM	15 d	Art.34, Abs.1	Art.10, Abs.2
	• gegebenenfalls Stellungnahme, Erörterung (auf Antrag der MS)		Ständiger Ausschuss der KOM	k.A.	-	Art.10, Abs.3, Lit.a und c
	• gegebenenfalls Überarbeitung		EMA	k.A.	Art.34, Abs.2, Lit.c	Art.10, Abs.4
7.a	Dezentrales Verfahren (Parallele Antragstellung)	Erstellung des Beurteilungsberichtsentwurfs u.a.	RMS	120 d	Art.28, Abs.3	-

	Ablauf des Arzneimittel-Zulassungsverfahrens		Akteur	Zeitraum (Tage/days)	Quelle	
					national [18]	unionsweit [19]
7.b	Gegenseitige Anerkennung, nachfolgend:	Aktualisierung des Beurteilungsberichts	RMS	90 d	Art.28, Abs.2	-
		• Billigung des Beurteilungsberichts	weiterer MS	90 d	Art.28, Abs.4	-
	• Entscheidung	weiterer MS	30 d	Art.28, Abs.5	-	
8.	• gegebenenfalls Streitschlichtung in der Koordinierungsgruppe		Koordinierungsgruppe	60 d	Art.29, Abs.4, Art.27, Abs.1, Lit.a und Abs.6	-
9.	• falls keine Einigung: Gutachten der EMA		Ausschuss der EMA	60-150 d	Art.30, Abs.1, Art.32, Abs.1 und 3	-
10.	12.1 gegebenenfalls Antrag auf Überprüfung des Gutachtens		Antragsteller	60 d	Art.32, Abs.4	-
	12.2 Überprüfung des EMA-Gutachtens		Ausschuss der EMA	60 d		-
	12.3 Übermittlung des Gutachtens + Beurteilungsbericht an KOM, MS und Ast.		EMA	15 d	Art.32, Abs.5	-
11.	Entscheidungsentwurf (s.o.)		KOM	15 d	Art.33	-
12.	Entscheidung (s.o.)		KOM	15 d	Art.34, Abs.1	-
	• gegebenenfalls Bemerkungen zur KOM-Entscheidung (s.o.)		MS	22 d	Art.34, Abs.2, Lit.b und c	-
	• gegebenenfalls Überarbeitung (s.o.)		EMA	-	Art.34, Abs.2, Lit.c	-
13.	nationale Umsetzung der Entscheidung		MS	30 d	-	-

EMA: Europäische Behörde für Arzneimittelsicherheit, SCMPHU: Standing Committee on Medicinal Products for Human Use; k.A.: keine Angaben

RMS: Zulassungsbehörde des bewertender Mitgliedstaats („Reporter Member State“);

MS: Mitgliedstaat der EU,

VO: Verordnung;

SPC: Zusammenfassung der Produkteigenschaften (summary of product characteristics);

CHMP: Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) bei der EMA (European Medicines Agency)

10.6.2 Ablauf des LMZ-Verfahrens

	Ablauf des Wirkstoffverfahrens	Akteure:	Zeitraum:	Quelle [16][15]
1.	<u>Gutachten</u>	EFSA	9 Mon.	Art.5, Abs.1, [16]

	Ablauf des Wirkstoffverfahrens	Akteure:	Zeitraum:	Quelle [16][15]
	<ul style="list-style-type: none"> • gegebenenfalls Nachlieferungen des Antragstellers 	Antragsteller	k.A.	Art.6, Abs.1 und 3; Art.8, Abs.1, [16]
2.	Übersendung (an Kommission, Antragsteller u.a. MS),	EFSA	k.A.	Art.5, Abs.2, [16]
3.	Öffentliche Kommentierung	-	-	Art.9, [15]
4.	Verordnungsentwurf (an Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit, SCFAH)	Kommission	9 Mon. n. Gutachten-Vorlage	Art.7, Abs.1, und Art.14, Abs.1, [16], (Art.28, Abs.1, [16])
5.	<u>Verordnung zur Aufnahme oder Zurückweisung des Antrags</u>	Kommission	k.A.	Art.3 und 4, [16]

RMS: Zulassungsbehörde des ‚Reporter Member State‘ (bewertender Mitgliedstaat),

MS: Mitgliedstaat der EU, EFSA: Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, k.A.: keine Angaben

10.6.3 Ablauf des PSM-Verfahrens

	Ablauf des Wirkstoffverfahrens	Akteure:	Zeitraum:	Quelle (PSM-VO):
1.	Vollständigkeitscheck:	RMS	45 Tage	Art.9
2.	<u>Bewertungsberichts</u> entwurf:	RMS	12 Monate	Art.11, Abs.1
	<ul style="list-style-type: none"> • gegebenenfalls Nachlieferungen: 	Antragsteller	6 Monate	Art.11, Abs.3, 2. Unterabsatz
3.	Übersendung (an Antragsteller u.a. MS),	EFSA	30 Tage	Art.12, Abs.1
4.	Vertraulichkeitsantrag, danach Veröffentlichung:	Antragsteller, EFSA	12 Tage	dito
5.	Öffentliche Kommentierung	alle	60 Tage	Art.12, Abs.1, 3. Uabs.
	<ul style="list-style-type: none"> • gegebenenfalls Experten-Konsultation: 	EFSA	30 Tage	Art.12, Abs.2
6.	<u>Schlussfolgerungen:</u>	EFSA	120 Tage	Art.12, Abs.2, 2. Uabs.
	<ul style="list-style-type: none"> • gegebenenfalls Nachlieferungen: 	Antragsteller	90 Tage	Art.12, Abs.3
	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Nachlieferung: 	RMS	60 Tage	Art.12, Abs.3, 2.UA
7.	<u>Überprüfungsbericht</u> u. Verordnungsentwurf (an Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit, SCFAH)	Kommission	6 Monate	Art.13, Abs.1
8.	<u>Verordnung zur (Nicht-) Genehmigung</u>	Kommission	k.A.	Art.13, Abs.2

Tabelle 26: Zeitregime der Wirkstoffgenehmigung

RMS: Zulassungsbehörde des ‚Reporter Member State‘ (bewertender Mitgliedstaat),

MS: Mitgliedstaat der EU, EFSA: Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit,

Produktzulassungsverfahren:

	Ablauf des Produkt-Zulassungsverfahrens	Akteur:	Zeitraum:	PSM-VO [20]
1.	gegebenenfalls Äquivalenzprüfung (wenn verändertes Herstellungsverfahren):	RMS	mind. 60 Tage	Art.38
2.	<u>Bewertungsberichtsentswurf:</u>	RMS	12 Monate	Art.37, Abs.1, 1.UA
	• gegebenenfalls Nachlieferungen:	Antragsteller	6 Monate	Art.37, Abs.1, 2.UA
3.	Gegenseitige Anerkennung	weitere MS	120 Tage	Art.36, Abs.2; Art.37, Abs.4, Art.40, Art.42, Abs.2

Tabelle 27: Zeitregime der Produktzulassung

RMS: Zulassungsbehörde des ‚Reporter Member State‘ (bewertender Mitgliedstaat),
MS: Mitgliedstaat der EU

10.6.4 Ablauf des Biozidverfahrens

	Ablauf des Wirkstoffverfahrens	Akteure:	Zeitraum:	Quelle [22]
1.	Validierung (Vollständigkeitscheck) und Gebührenzahlung:	RMS, Antragsteller	30 d	Art.7, Abs.3
	• gegebenenfalls Nachlieferungen	Antragsteller	90 d	Art.7, Abs.4
	• Validierung der Nachlieferung	RMS	30 d	Art.7, Abs.4
2.	<u>Bewertungsbericht (inkl. Schlussfolgerungen):</u>	RMS	365 d	Art.8, Abs.1
	2.1 Übersendung an / gegebenenfalls Stellungnahme durch	Antragsteller	davon 30 d	dito
	• gegebenenfalls Nachlieferungen:	Antragsteller	180 d	Art.8, Abs.2
3.	Stellungnahme (Opinion)	ECHA	270 d	Art.8, Abs.4
	3.1 MS-Kommentierungsfrist	MS	-	nicht vorgesehen
4.	Durchführungsverordnung / -beschluss	Kommission	-	Art.9, Abs.1

Tabelle 28: Zeitregime der Wirkstoffgenehmigung

RMS: Zulassungsbehörde des ‚Reporter Member State‘ (bewertender Mitgliedstaat), cMS: beteiligter Mitgliedstaat der EU, ECHA: Europäische Behörde für Chemikaliensicherheit,

10.6.5 Ablauf des REACH-Zulassungsverfahrens

	Ablauf des REACH-Zulassungsverfahrens	Akteure:	Zeitraum:	Quelle REACH-Verordnung [22]
1.	Vollständigkeitscheck gem. Art.62	RAC, SEAC	-	Art.64, Abs.3
	1.1 Internet-Aufruf: Frist zur Übermittlung von Alternativstoffen und –technologien	Öffentlichkeit	-	Art.64, Abs.2
2.	<u>Stellungnahme</u> (inkl. Alternativenbewertung)	RAC, SEAC	10 Monate	Art.64, Abs.1 und 4
	• gegebenenfalls Nachlieferungen:	Antragsteller	-	Art.64, Abs.3

	Ablauf des REACH-Zulassungsverfahrens	Akteure:	Zeitraum:	Quelle REACH-Verordnung [22]
3.	Übersendung (an Antragsteller u.a. MS),	ECHA	innerhalb der 10 M.	Art.64, Abs.5
	• Kommentierung	Antragsteller	2 Monate	Art.64, Abs.5
4.	Fertigstellung der Stellungnahme	RAC, SEAC	2 Monate	Art.64, Abs.5
	• Übermittlung „mit den schriftlichen Ausführungen“ an KOM, MS, Ast.	ECHA	15 Tage	Art.64, Abs.5
5.	• Veröffentlichung auf der Website (ohne Kommentierungsmöglichkeit)	ECHA	-	Art.64, Abs.6
6.	<u>Zulassungsentscheidungsentwurf</u>	Kommission, Ausschuss	3 Monate	Art.60, Abs.8 und Art.60, Abs.1
	• Veröffentlichung im Amtsblatt	Kommission	-	Art.64, Abs.9
	• Veröffentlichung in Datenbank	ECHA	-	Art.64, Abs.9

Tabelle 29: Zeitregime der Stoffregistrierung

RMS: Zulassungsbehörde des ‚Reporter Member State‘ (bewertender Mitgliedstaat), MS: Mitgliedstaat der EU, Echa: Europäische Behörde für Chemikaliensicherheit, RAC: Ausschuss für Risikobewertung der ECHA, SEAC: Ausschuss für sozio-ökonomische Analyse der ECHA