

15. Sitzung der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel

Protokoll vom 10. Mai 2016

Die Kommission besteht aus dreizehn externen, als unabhängige Sachverständige berufenen, Mitgliedern. Ihre Aufgabe ist die Beratung des BfR hinsichtlich der Bewertung pharmakologisch wirksamer Stoffe und Tierarzneimittelrückständen in Lebensmitteln. Die Kommission unterstützt das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) bei der gutachterlichen Evaluierung wissenschaftlicher Arbeiten sowie bei der Erstellung wissenschaftlicher Gutachten. In Krisenfällen berät die Kommission das BfR in kritischen Fragen wie einer Grenzwertüberschreitung von zugelassenen Tierarzneimitteln und nicht zugelassenen pharmakologisch wirksamen Stoffen in Lebensmitteln.

1 Annahme der Tagesordnung

Die Tagesordnung wird nach Rückfrage ins Plenum genehmigt.

2 Abfrage der Erklärung zu eventuellen Interessenkonflikten

Es wird sowohl mündlich als auch schriftlich abgefragt, ob Interessenkonflikte zu einzelnen Tagesordnungspunkten bestehen. Alle Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen.

3 Interessenkonflikte und Mandat der BfR-Kommissionen

In einem Vortrag werden aktuelle Regelungen sowie das Vorgehen bei vorliegenden Interessenkonflikten auf Seiten der BfR-Kommissionsmitglieder dargestellt und erläutert. Die Stellung der BfR-Kommissionen als unabhängige, das BfR beratende Gremien sowie die Ungebundenheit des BfR gegenüber den Empfehlungen und Beschlüssen der BfR-Kommissionen wurden in diesem Zusammenhang herausgestellt.

Unter den Mitgliedern der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel (TAM-Kommission) wird eine anonyme Meinungsumfrage hinsichtlich des eventuellen Bedarfs nach weiteren Kommunikationsinstrumenten durchgeführt. Zur Diskussion stehen verschiedene Medien und Foren, die den BfR-Kommissionen Möglichkeiten geben könnten, ihre Arbeitsergebnisse und Empfehlungen darzustellen sowie intern oder zwischen verschiedenen BfR-Kommissionen zu kommunizieren. Hierzu werden Fragebögen an die BfR-Kommissionen ausgeteilt und derzeit ausgewertet.

4 Chloramphenicol

➤ Diskussion zu dem Gutachten „*Scientific Opinion on Chloramphenicol in food and feed*“ des EFSA-CONTAM-Panel

Es wird ein Überblick über den aktuellen Stand der Diskussion zum wissenschaftlichen Gutachten „*Scientific Opinion on Chloramphenicol in food and feed*“ des CONTAM-Panel (*Panel on Contaminants in the Food Chain*) der EFSA (*European Food Safety Authority*) gegeben. Hierbei wird insbesondere über die Kontaktaufnahme mit der EFSA durch das BfR berichtet sowie die Planungen für ein Gespräch mit Vertretern der EFSA, um sich über die Bewertung des möglichen *Reference Point for Action* (RPA) für Chloramphenicol in Lebensmitteln auszutauschen. Es ist auch geplant dieses Gespräch zu nutzen, um sich über die Bewertung von Malachitgrünrückständen in Lebensmitteln auszutauschen.

➤ Analytik

Bei der Festlegung eines RPA kommt neben toxikologischen Überlegungen auch der Frage der Rückstandsanalytik eine entscheidende Bedeutung zu, da diese substanz- und probenspezifische Grenzen aufweist. In Zusammenhang mit der Diskussion zum RPA für Chloramphenicol wird deshalb die Frage beleuchtet, welche Rückstandsmengen von Chloramphenicol nach dem aktuellen Stand der Technik in Lebensmitteln tierischen Ursprungs nachweisbar sind.

In zwei Fachvorträgen werden zum einen die Grenzen der Analytik in der täglichen Routine eines Kontrolllabors vorgestellt sowie die Chloramphenicolmengen in Lebensmitteln, die mit der aktuell fortschrittlichsten Technologie bestimmbar sind. In beiden Vorträgen wird herausgestellt, dass die jeweiligen Bestimmungsgrenzen deutlich unter dem diskutierten RPA von 0,3 µg/kg liegen. Mit modernen Geräten lassen sich bis zu 10-fach geringere Chloramphenicolkonzentrationen in verschiedenen Lebensmitteln tierischen Ursprungs bestimmen¹.

5 Bericht und aus dem Ausschuss „Nitrofurane“

In einem Vortrag wird eine inhaltliche Zusammenfassung der zweiten Sitzung des Ausschusses „Nitrofurane“ der TAM-Kommission vom 21. März 2016 gegeben. Hier hat sich der Ausschuss inhaltlich weiter mit dem Gutachten des EFSA-CONTAM-Panel „*Scientific opinion on nitrofurans and their metabolites in food*“² auseinandergesetzt.

Zu Beginn der Ausschusssitzung wurden insbesondere Fragen zu Metabolismus und Rückstandtoxikologie von Nitrofuranen diskutiert. Im Fokus der weiteren Diskussion stand das Vorgehen des EFSA-CONTAM-Panels bei der Bewertung der Kanzerogenität einzelner Markermetabolite, für die nur sehr wenige oder gar keine Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität vorliegen.

Um zu einer abschließenden Einschätzung zu gelangen, wird der Ausschuss die Originalliteratur zur Kanzerogenität von Semicarbazid und Nitrofurantoin sichten. Die Literatur soll bis

¹ A. Kaufmann *et al.*, Determination of nitrofurans and chloramphenicol residues by high resolution mass spectrometry versus tandem quadrupole mass spectrometry.

Analytica Chimica Acta, Volume 862, 3 March 2015, Pages 41–52

² https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4140.pdf

zur nächsten Sitzung der TAM-Kommission soweit möglich beschafft und ausgewertet werden.

Der Ausschuss plant eine Empfehlung zum Gutachten des EFSA-CONTAM-Panel zu erarbeiten und diese auf der nächsten Sitzung der TAM-Kommission vorzustellen und zu diskutieren.

6 Kristallviolett – Stand der Arbeiten

Eine Empfehlung der TAM-Kommission zu Kristallviolettresten in Lebensmitteln wird derzeit erstellt. Einzelne offene Fragen werden für die nächste Sitzung der TAM-Kommission geklärt.

7 Konzepte in der Risikobewertung – aktuelle Themen

In verschiedenen Vorträgen werden aktuelle Themen und Diskussionen zu toxikologischen Bewertungskonzepten vorgestellt. Gegenstand ist unter anderem das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der EFSA publizierte Dokument³ zu einem gemeinsamen Arbeitstreffen der beiden Organisationen. Hierin werden Empfehlungen zur Aktualisierung und Erweiterung des TTC-Konzeptes (*Threshold of Toxicological Concern*) erarbeitet. WHO und EFSA betrachten und reevaluieren insbesondere die Datenbasis auf der die generischen Schwellenwerte des TTC-Konzeptes basieren sowie die Ausschlusskriterien für die Anwendung des Konzeptes. Dies geschieht vor dem Hintergrund neuerer Erkenntnisse zu bestimmten Substanzklassen und toxikologischen Endpunkten, die bei der Erarbeitung des Konzeptes noch nicht bekannt waren oder nicht betrachtet wurden.

Dargestellt wird auch die Bewertung von Verunreinigungen durch genotoxische Substanzen in Arzneimitteln anhand einer Richtlinie der ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use*), die sich gerade in der Bearbeitung befindet⁴. Hier wird analog zum TTC-Konzept ein generischer Schwellenwert für die Aufnahme von genotoxischen Substanzen von 0,15 µg pro Person und Tag zugrunde gelegt, um solche Verunreinigungen und mögliche Folgen für die menschliche Gesundheit zu bewerten. Kontrovers diskutiert wird das in der Richtlinie beschriebene Vorgehen zur Ermittlung von Verunreinigungsmengen, die laut Richtlinie als akzeptabel angesehen werden können, wenn die Einnahmedauer der betreffenden Medikamente entsprechend kürzer als die Lebensdauer der Patienten ist.

In einem weiteren Vortrag wird auf die Anwendung des MOE-Konzeptes (*Margin of Exposure*) und die Interpretation von MOE-Werten eingegangen. Dabei stehen die ursprünglichen Rahmenbedingungen für die Anwendung des Konzeptes⁵ sowie die wissenschaftliche Diskussion zum Vorgehen bei der Anwendung und Interpretation⁶ im Mittelpunkt.

³ https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/1000e.pdf

⁴ http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf

⁵ http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/282.pdf

⁶ S. Barlow *et al.*, Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic: Report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. Food and Chemical Toxicology, Volume 44, Issue 10, October 2006, Pages 1636–1650

Es werden Beispiele zur Anwendung des Konzeptes durch verschiedene Gremien wie JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) oder das EFSA-CONTAM-Panel zur Bewertung von Kontaminanten sowie Tierarzneimittelrückständen vorgestellt. Auch die Position des BfR aus dem Jahr 2005 zur Anwendung des Konzeptes und der Interpretation von MOE-Werten wird erläutert⁷.

8 Verschiedenes

Als nächster Sitzungstermin wird der 17. November 2016 vorgemerkt.

⁷ http://www.bfr.bund.de/cm/343/risikobewertung_genotoxischer_und_kanzerogener_stoffe_soll_in_der_eu_harmonisiert_werden.pdf