

Vorwort

Die vorliegende Dissertation wurde der Juristenfakultät der Universität Leipzig im Februar 2009 vorgelegt. Stand der Bearbeitung ist daher der 31.1.2009.

Diese Arbeit entstand in den Jahren 2007/2008 während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung Leipzig (UFZ) im Department Umwelt- und Planungsrecht.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung der Dissertation unterstützt haben und mir auf vielfältige Arten zur Seite standen.

So gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Köck, der die Anregung zu diesem Thema gab und die Arbeit mit wertvoller, konstruktiver und weiterführender Kritik fortwährend begleitet hat.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Martin Oldiges (em.) für die freundliche Übernahme der Zweitbegutachtung.

Während des Entstehungsprozesses der Arbeit suchte ich in persönlichen Gesprächen oder schriftlichen Anfragen den Austausch mit einer Vielzahl von sachverständigen Experten und Behördenvertretern. Für besonders wertvolle Hinweise und Hintergrundinformationen möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

Frau Dr. Nicole Adler, Umweltbundesamt

Herr Dr. Peter Börke, Sächsisches Landesamt für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie

Frau Ute-Marina Döhlert, Stadt Leipzig

Frau Dr. Kornelia Grein, Europäische Arzneimittelagentur

Herr Dr. Joachim Heidemeier, Umweltbundesamt

Herr MinR Hans-Peter Hofmann, Bundesministerium für Gesundheit

Frau Dr. Cornelia Ibrahim, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

Herr Dr. Michael Kern, Stadt Chemnitz

Frau Dr. Sabine Klee, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

Frau Dr. Karin Krauss, Europäische Kommission

Herr Dr. Harald Merkel, Umweltbundesamt

Herr Dr. Jörg Rechenberg, Umweltbundesamt

Frau Sylvia Rohde, Sächsisches Landesamt für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie

Frau Dr. Inge Sandberg, European Group for Generic Veterinary Products
Frau Sandra Schmutzler, Sächsisches Staatsministerium für Soziales
Herr Dr. Jean-Marc Vidal, Europäische Arzneimittelagentur

Vor allem aber danke ich Herrn Michael Kath für die kritischen Anmerkungen beim Lesen der ersten Fassung des Manuskripts, für viele fruchtbare Diskussionen und so manchen Denkanstoß.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gebührt meinen Eltern Renate und Gert Kern. Sie haben mich nicht nur in den Jahren meines Studiums und meiner beruflichen Tätigkeit unterstützt, sondern auch wertvolle Korrekturarbeit an der Manuskriptfassung geleistet und mir zudem durch die liebevolle und jederzeit mögliche Betreuung meiner Kinder zeitliche Freiräume geschaffen, um diese Arbeit überhaupt schreiben zu können.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich die besten Gründe, diese Arbeit zu schreiben und zu vollenden: Stella Salome und Nathan Aris.

Leipzig, im November 2009
Katharina Kern

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	IX
Abkürzungsverzeichnis	XXVII
Einleitung	1
1. Problemaufriss	1
2. Gang der Darstellung	3
Kapitel I:	
Wissenschaftliche Grundlagen der Umweltbelastung durch Human- und Tierarzneimittel.	7
1. Konventionen und Begriffe.	7
2. Arzneimittelverbrauch	10
2.1 Humanarzneimittel.	11
2.2 Tierarzneimittel	15
2.2.1 Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln in Deutschland	16
2.2.2 Verbrauchsmengen von Antibiotika in Deutschland und Europa	17
2.2.3 Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln in der deutschen Aquakultur	19
3. Eintragspfade in die Umwelt.	20
3.1 Humanarzneimittel.	20
3.1.1 Kommunale Abwässer	20
3.1.2 Klärschlamm	24
3.1.3 Deponiesickerwässer	25
3.2 Tierarzneimittel	26
3.2.1 Weidetierhaltung und Wirtschaftsdünger	27
3.2.2 Stallstäube.	28
3.2.3 Aquakulturen	28
4. Rückstände in der Umwelt	29
4.1 Oberflächengewässer.	30
4.2 Grundwasser.	32
4.3 Meerwasser	35
4.4 Böden.	35
5. Risiken für die Umwelt.	36
5.1 Allgemeine Eigenschaften von Arzneimitteln	36
5.2 Ökotoxikologische Wirkungen von Arzneimitteln.	37
5.2.1 Endokrine Substanzen (17 α -Ethinylestradiol)	39
5.2.2 Diclofenac	40

5.2.3	Propranolol und Fluoxetin	41
5.2.4	Antibiotika	41
5.2.4.1	Wirkungen von antibiotischen Wirkstoffen auf Mikroorganismen	42
5.2.4.2	Ausbildung von Antibiotikaresistenzen	42
5.3	Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln	43
6.	Strukturelle Probleme der Wissensgenerierung und der Umweltrisikobewertung	46
7.	Aktuelle Risikominderungsmaßnahmen.	47
8.	Umweltpolitische Diskussion	49
9.	Zusammenfassung	51

Kapitel II:

Arzneimittelrechtliche Vorgaben des europäischen und nationalen Arzneimittelrechts zum Umgang mit Umweltrisiken von Human- und Tierarzneimitteln

		53
1.	Einleitung Arzneimittelrecht.	53
2.	Entwicklung des europäischen Arzneimittelrechts inklusive Aufnahme erster umweltrelevanter Vorschriften	57
2.1	Allgemeine Entwicklung des europäischen Arzneimittelrechts	57
2.1.1	Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (Humanarzneimittel)	57
2.1.2	Richtlinie 75/318/EWG und Richtlinie 75/319/EWG (Humanarzneimittel)	58
2.1.3	Richtlinie 81/851/EWG und Richtlinie 81/852/EWG (Tierarzneimittel).	59
2.1.4	Richtlinie 87/22/EWG (Human- und Tierarzneimittel)	60
2.1.5	Verordnung 2309/93/EWG, Richtlinie 93/39/EWG (Humanarzneimittel) und Richtlinie 93/40/EWG (Tierarzneimittel)	61
2.1.6	Richtlinie 2001/82/EG (Tierarzneimittel), Richtlinie 2001/83/EG (Humanarzneimittel)	63
2.1.7	Richtlinie 2004/28/EG (Tierarzneimittel), Richtlinie 2004/27/EG (Humanarzneimittel), Verordnung 726/2004/EG (Human- und Tierarzneimittel)	63
2.2	Erste Aufnahme umweltrelevanter Vorschriften	64
2.2.1	Tierarzneimittel (Richtlinien 90/676/EWG, 92/18/EWG, 93/40/EWG und 2000/37)	65
2.2.2	Humanarzneimittel (Richtlinie 93/39/EWG)	69

2.2.3	Humanarzneimittel (Richtlinie 2004/27/EG) und Tierarzneimittel (Richtlinie 2004/28/EG)	70
2.3	Die Verfahren der Arzneimittelzulassung: zentralisiertes, dezentralisiertes und nationales Zulassungsverfahren	72
2.3.1	Zentralisiertes Zulassungsverfahren	73
2.3.2	Nationales Zulassungsverfahren	75
2.3.3	Dezentralisiertes Zulassungsverfahren	75
3.	Europäisches Humanarzneimittelrecht	77
3.1	Vormarktkontrolle bei Humanarzneimitteln	77
3.1.1	Formale Anforderungen an den Zulassungsantrag	78
3.1.1.1	Umweltrisikobewertung von Humanarzneimitteln gemäß Art. 8 Abs. 3 Unterabs. 1 lit. g) und ca) RL 2001/83/EG n. F.	78
3.1.1.1.1	Entwicklung eines Umweltrisikobewertungs- konzeptes für Humanarzneimittel	80
3.1.1.1.2	Inhalt des EMEA-Leitfadens zur Umweltrisiko- bewertung von Humanarzneimitteln	81
3.1.1.1.3	Rechtliche Bindungswirkung der EMEA-Leitfäden	84
3.1.1.2	Umweltrisikobewertung im Rahmen sog. erleichterter Zulassungsanträge	87
3.1.1.2.1	Umweltrisikobewertung bei Generikazulassungen gemäß Art. 10 Abs. 1 RL 2001/83/EG n. F.	87
3.1.1.2.2	Umweltrisikobewertung bei bibliographischen Zulassungen gemäß Art. 10 a RL 2001/83/EG n. F.	89
3.1.1.2.3	Umweltrisikobewertung bei Änderung und Erweiterung der Zulassung	90
3.1.1.3	Zusammenfassung der Merkmale, äußere Umhüllung und Packungsbeilage gemäß Art. 8 Abs. 3 Unterabs. 1 lit. j) RL 2001/83/EG n. F.	91
3.1.1.4	Verfahrensgang nach Stellung des Zulassungs- antrages	92
3.1.1.5	Kurzzusammenfassung der formalen Anforderungen an den Zulassungsantrag	92
3.1.2	Materielle Anforderungen an die Zulassungserteilung	93
3.1.2.1	„Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis“ als Zulassungs- voraussetzung	94
3.1.2.1.1	Zulassungsvoraussetzung gemäß Art. 26 Abs. 1 RL 2001/83/EG n. F.	94
3.1.2.1.2	Gegenseitige Anerkennung im dezentralisierten Verfahren gemäß Art. 29 Abs. 1 RL 2001/83/EG n. F.	95

3.1.2.1.3	Zulassungsvoraussetzung im zentralisierten Verfahren gemäß Art. 12 Abs. 1 VO 726/2004/EG	96
3.1.2.2	Sonstige Zulassungsvoraussetzungen	97
3.1.2.2.1	Vollständigkeit und Richtigkeit der Angaben und Unterlagen gemäß Art. 26 Abs. 2 und Abs. 3 RL 2001/83/EG n. F. und Art. 12 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 726/2004/EG	97
3.1.2.2.2	Etikettierung und Packungsbeilage	97
3.1.2.3	Zulassungserteilung unter Bedingungen und Auflagen .	98
3.1.2.3.1	Auflagenerteilung im nationalen und dezentralisierten Verfahren gemäß RL 2001/83/EG n. F.	100
3.1.2.3.1.1	Verschreibungspflicht	100
3.1.2.3.1.1.1	Verschreibungspflicht aus Umweltgründen für Humanarzneimittel gemäß Art. 70 Abs. 1, 71 Abs. 1 1. Spiegelstrich RL 2001/83/EG n. F.	101
3.1.2.3.1.1.2	Verschreibungspflicht aus Umweltgründen für Humanarzneimittel gemäß Art. 70 Abs. 1, 71 Abs. 1 3. Spiegelstrich RL 2001/83/EG n. F.	103
3.1.2.3.1.2	Auflagen aus Umweltschutzgründen gemäß Art. 8 Abs. 3 Unterabs. 1 lit. ca) RL 2001/83/EG n. F.	104
3.1.2.3.1.3	Bedingte Zulassung in Ausnahmefällen gemäß Art. 22 RL 2001/83/EG n. F.	105
3.1.2.3.1.4	Kurzzusammenfassung der Berücksichtigung der Umweltrisiken von Humanarzneimitteln in der Vormarktkontrolle gemäß RL 2001/83/EG n. F.	108
3.1.2.3.2	Auflagenerteilung im zentralisierten Verfahren gemäß VO 726/2004/EG	109
3.1.2.3.2.1	Bedingte Zulassung in Ausnahmefällen, Art. 14 Abs. 8 VO 726/2004/EG	109
3.1.2.3.2.2	Schnellzulassung aus therapeutischer Notwendigkeit, Art. 14 Abs. 7 VO 726/2004/EG i. V. m. VO 507/2006/EG	109
3.1.2.3.2.3	Sonstige umweltschützende Auflagen im zentralisierten Verfahren	111
3.1.2.3.2.4	Gerichtlicher Rechtsschutz gegen Umweltauflagen im zentralisierten Verfahren.	112
3.1.2.3.2.5	Kurzzusammenfassung der Berücksichtigung der Umweltrisiken von Humanarzneimitteln in der Vormarktkontrolle gemäß VO 726/2004/EG.	114
3.1.2.4	Sanktionsmöglichkeiten bei Nichteinhaltung von schwachen umweltrisikomindernden Auflagen. . . .	114

3.2	Nachmarktkontrolle bei Humanarzneimitteln (Pharmakovigilanz).	116
3.2.1	Pflichten des Zulassungsinhabers	117
3.2.1.1	Produktbeobachtungspflichten des pharmazeutischen Unternehmers	117
3.2.1.2	Mitteilung neuer Informationen gemäß Art. 23 Unterabs. 3 RL 2001/83/EG n. F. bzw. Art. 16 Abs. 2 VO 726/2004/EG und Art. 23 Unterabs. 4 RL 2001/83/EG n. F. bzw. Art. 16 Abs. 2 Unterabs. 2 VO 726/2004/EG	118
3.2.1.3	Unterrichtung über vermutete Nebenwirkungen gemäß Art. 104 RL 2001/83/EG n. F. bzw. Art. 22 Unterabs. 3, Art. 24 VO 726/2004/EG	120
3.2.1.4	Datenübermittlung von Umsatz und Verschreibungsvolumen gemäß Art. 23 a Unterabs. 3 RL 2001/83/EG n. F. bzw. Art. 13 Abs. 4 Unterabs. 3 VO 726/2004/EG.	122
3.2.1.5	Beschäftigung einer verantwortlichen Person gemäß Art. 103 RL 2001/83/EG n. F. bzw. Art. 23 Unterabs. 1 VO 726/2004/EG	123
3.2.1.6	Kurzzusammenfassung der Pflichten des Zulassungs- inhabers	124
3.2.2	Pflichten und Befugnisse der Behörde	124
3.2.2.1	Einrichtung eines Pharmakovigilanz-Systems gemäß Art. 102 Unterabs. 1 RL 2001/83/EG n. F.	125
3.2.2.2	Überwachung der Genehmigung	126
3.2.2.3	Nachforderung von Informationen gemäß Art. 23 Unterabs. 5 RL 2001/83/EG n. F. bzw. Art. 16 Abs. 2 Unterabs. 3 VO 726/2004/EG	126
3.2.2.4	Schaffung von Sammelsystemen zur Rücknahme von Altarzneimitteln gemäß Art. 127 b RL 2001/83/EG n. F.	127
3.2.3	Behördliches Instrumentarium im Rahmen der Pharmakovigilanz	128
3.2.3.1	Zulassungsverlängerung gemäß Art. 24 Abs. 1 RL 2001/83/EG n. F., Art. 14 Abs. 1 VO 726/2004/EG	128
3.2.3.2	Widerruf, Rücknahme, Aussetzung und Änderung der Zulassung	130
3.2.3.3	Vorläufige Notfallmaßnahmen gemäß Art. 36 Abs. 2 RL 2001/83/EG n. F. bzw. Art. 107 Abs. 2 Unterabs. 1 RL 2001/ 83/EG n. F. bzw. Art. 20 Abs. 4 Unterabs. 1 VO 726/2004/EG	131
3.2.4	Kurzzusammenfassung der Berücksichtigung der Umweltrisiken von Humanarzneimitteln in der Nachmarktkontrolle.	134
3.3	Kurzzusammenfassung der Berücksichtigung von Umweltauswirkungen im europäischen Humanarzneimittelrecht	136

4. Europäisches Tierarzneimittelrecht	137
4.1 Vormarktkontrolle bei Tierarzneimitteln	137
4.1.1 Formale Anforderungen an den Zulassungsantrag	138
4.1.1.1 Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln gemäß Art. 12 Abs. 3 Unterabs. 1 lit. g) und j) RL 2001/82/EG n. F.	138
4.1.1.1.1 Entwicklung und Inhalt der EMEA-Leitfäden zur Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln.	141
4.1.1.1.2 Rechtliche Bindungswirkung der EMEA-Leitfäden	144
4.1.1.1.2 Umweltrisikobewertung im Rahmen sog. erleichterter Zulassungsanträge	144
4.1.1.1.2.1 Umweltrisikobewertung bei Generikazulassungen gemäß Art. 13 Abs. 1 Unterabs. 1 RL 2001/82/EG n. F.	145
4.1.1.1.2.2 Umweltrisikobewertung bei bibliographischen Zulassungen gemäß Art. 13 a Abs. 1 RL 2001/82/EG n. F.	146
4.1.1.1.2.3 Umweltrisikobewertung bei Änderung und Erweiterung der Zulassung	147
4.1.1.1.3 Zusammenfassung der Merkmale, äußere Umhüllung und Packungsbeilage gemäß Art. 12 Abs. 3 Unterabs. 1 lit. l) RL 2001/82/EG n. F.	147
4.1.1.1.3.1 Zusammenfassung der Merkmale gemäß Art. 14 RL 2001/82/EG n. F.	148
4.1.1.1.3.2 Äußere Umhüllung und Packungsbeilage gemäß Art. 58 bis 61 RL 2001/82/EG n. F.	149
4.1.1.1.4 Verfahrensgang nach Stellung des Zulassungs- antrages	150
4.1.1.1.5 Kurzzusammenfassung der formalen Anforderungen an den Zulassungsantrag	151
4.1.2 Materielle Anforderungen an die Zulassungserteilung	151
4.1.2.1 „Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis“ als Zulassungs- voraussetzung.	152
4.1.2.1.1 Zulassungsvoraussetzung gemäß Art. 30 Unterabs. 2 lit. a) RL 2001/82/EG n. F.	152
4.1.2.1.1.1 Tatbestandsmerkmal des „positiven Nutzen-Risiko- Verhältnisses“	152
4.1.2.1.1.2 Der allgemeine Risikobegriff im europäischen Umwelt- recht unter besonderer Berücksichtigung des Vorsorge- prinzips	153
4.1.2.1.1.3 Der Umweltrisikobegriff im Arzneimittelrecht	161
4.1.2.1.1.4 Die Nutzen-Risiko-Abwägung	164

4.1.2.1.1.4.1	Bewertung der Risiken	166
4.1.2.1.1.4.2	Bewertung der Nutzen.	169
4.1.2.1.1.4.2.1	Direkte Nutzen	169
4.1.2.1.1.4.2.2	Indirekte oder zusätzliche Nutzen	170
4.1.2.1.1.4.3	Wechselbezoglicher Abwägungsvorgang	170
4.1.2.1.1.4.3.1	Der Abwägungsvorgang.	170
4.1.2.1.1.4.3.1.1	Interpretation des Abwägungsvorgangs anhand des Gesetzestextes.	171
4.1.2.1.1.4.3.1.2	Interpretation des Abwägungsvorgangs durch die Europäische Kommission	172
4.1.2.1.1.4.3.1.3	Interpretation des Abwägungsvorgangs durch die EMEA	172
4.1.2.1.1.4.3.2	Relative Bedenklichkeitsprüfung einschließlich der Prüfung von Alternativen	174
4.1.2.1.1.4.3.3	Stellenwert der Umweltrisiken in der Nutzen- Risiko-Abwägung	178
4.1.2.1.1.4.3.3.1	Rechtsgrundlage des Art. 95 EGV	179
4.1.2.1.1.4.3.3.2	Folge des Art. 95 EGV für die Wichtung der einzelnen Belange	181
4.1.2.1.1.5	Kein Verstoß gegen das Verhältnismäßigkeits- prinzip durch Berücksichtigung der tierarzneilichen Umweltrisiken im Zulassungsverfahren	183
4.1.2.1.1.6	Kurzzusammenfassung der Nutzen-Risiko- Abwägung	185
4.1.2.1.2	Gegenseitige Anerkennung im dezentralisierten Verfahren	187
4.1.2.1.2.1	Verweigerung der gegenseitigen Anerkennung aus Umweltgründen nach altem Recht	187
4.1.2.1.2.2	Verweigerung der gegenseitigen Anerkennung aus Umweltgründen nach neuem Recht	188
4.1.2.1.2.2.1	Verfahrensgang der Verweigerung der gegenseitigen Anerkennung.	190
4.1.2.1.2.2.2	Vorliegen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Umwelt	192
4.1.2.1.2.2.3	Statistische Auswertung der Verweigerungs- verfahren aus Umweltgründen	193
4.1.2.1.3	Zulassungsanforderungen im zentralisierten Verfahren	194
4.1.2.2	Sonstige Zulassungsvoraussetzungen.	197

4.1.2.2.1	Vollständigkeit und Richtigkeit der Angaben und Unterlagen gemäß Art. 30 Unterabs. 1 RL 2001/82/EG n. F. und Art. 37 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 726/2004/EG	197
4.1.2.2.2	Etikettierung und Packungsbeilage gemäß Art. 30 Unterabs. 2 lit. e) RL 2001/82/EG n. F. bzw. Art. 37 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 726/2004/EG	197
4.1.2.3	Zulassung unter Bedingungen und Auflagen.	198
4.1.2.3.1	Umweltauflagen im dezentralisierten und nationalen Verfahren.	198
4.1.2.3.1.1	Verschreibungspflicht gemäß Art. 67 Unterabs. 1 und Unterabs. 3 der RL 2001/82/EG n. F.	198
4.1.2.3.1.1.1	Verschreibungspflicht von Tierarzneimitteln für Lebensmittel liefernde Tiere gemäß Art. 67 Unterabs. 1 lit. aa) RL 2001/82/EG n. F.	199
4.1.2.3.1.1.2	Verschreibungspflicht aufgrund besonderer Vorsichtsmaßnahmen für die Umwelt gemäß Art. 67 Unterabs. 1 lit. b) RL 2001/82/EG n. F.	202
4.1.2.3.1.2	Auflagenbefugnis für umweltschützende Auflagen gemäß Art. 26 Abs. 1 RL 2001/82/EG n. F.	203
4.1.2.3.1.3	Auflagen aus Umweltschutzgründen gemäß Art. 12 Abs. 3 Unterabs. 1 lit. j) 4. Spiegelstrich RL 2001/82/EG n. F.	204
4.1.2.3.1.4	Bedingte Zulassung in Ausnahmefällen im dezentralisierten Verfahren gemäß Art. 26 Abs. 3 RL 2001/82/EG n. F.	205
4.1.2.3.2	Umweltschutzauflagen im zentralisierten Verfahren	208
4.1.2.3.2.1	Verschreibungspflicht aus Umweltgründen.	208
4.1.2.3.2.2	Sonstige umweltschützende Auflagen.	208
4.1.2.3.2.3	Bedingte Zulassung in Ausnahmefällen im zentralisierten Verfahren gemäß Art. 39 Abs. 7 VO 726/2004/EG . . .	209
4.1.2.3.2.4	Gerichtlicher Rechtsschutz gegen Umweltauflagen im zentralisierten Verfahren.	209
4.1.2.4	Kurzzusammenfassung der Berücksichtigung der Umweltrisiken von Tierarzneimitteln in der Vormarktkontrolle.	209

4.2	Nachmarktkontrolle bei Tierarzneimitteln (Pharmakovigilanz)	212
4.2.1	Pflichten des Zulassungsinhabers	214
4.2.1.1	Mitteilung neuer Informationen gemäß Art. 27 Abs. 3 Unterabs. 1 und 2 RL 2001/82/EG n. F. bzw. Art. 41 Abs. 4 VO 726/2004/EG	215
4.2.1.2	Unterrichtung über vermutete Nebenwirkungen gemäß Art. 75 RL 2001/82/EG n. F. bzw. Art. 49 VO 726/2004/EG	216
4.2.1.3	Erstellung von Periodic Safety Update Report (PSUR) gemäß Art. 75 Abs. 5 Unterabs. 1 RL 2001/82/EG n. F. bzw. Art. 49 Abs. 3 Unterabs. 2 VO 726/2004/EG	217
4.2.1.4	Datenübermittlung von Umsatz und Verschreibungsvolumen gemäß Art. 27 a Unterabs. 3 RL 2001/82/EG n. F. bzw. Art. 38 Abs. 4 Unterabs. 3 VO 726/2004/EG	218
4.2.1.5	Beschäftigung einer verantwortlichen Person gemäß Art. 74 Unterabs. 1 RL 2001/82/EG n. F. bzw. Art. 48 Unterabs. 1 726/2004/EG.	219
4.2.2	Rechte und Pflichten der Behörde.	220
4.2.2.1	Einrichtung eines Pharmakovigilanz-Systems gemäß Art. 73 Unterabs. 1 RL 2001/82/EG n. F.	220
4.2.2.2	Überwachung der Genehmigung	223
4.2.2.3	Behördliche Nachforderung von Informationen gemäß Art. 27 Abs. 3 Unterabs. 3 RL 2001/82/EG n. F. bzw. Art. 41 Abs. 4 Unterabs. 3 VO 726/2004/EG	224
4.2.2.4	Sammelsysteme gemäß Art. 95 a RL 2001/82/EG n. F.	226
4.2.3	Behördliches Instrumentarium im Rahmen der Pharmakovigilanz	226
4.2.3.1	Zulassungsverlängerung gemäß Art. 28 Abs. 2 Unterabs. 1 RL 2001/82/EG n. F. bzw. Art. 39 Abs. 2 Unterabs. 1 VO 726/2004/EG	227
4.2.3.2	Widerruf, Rücknahme, Aussetzung und Änderung der Zulassung (allgemeine Folgeentscheidungen) sowie entsprechende Notfallmaßnahmen im nationalen, dezentralisierten und zentralisierten Verfahren	230
4.2.3.2.1	Nationales Verfahren.	230
4.2.3.2.1.1	Voraussetzung der allgemeinen Folgeentscheidungen gemäß Art. 83 f und Art. 62 RL 2001/82/EG n. F.	230
4.2.3.2.1.2	Verfahrensgang bei allgemeinen Folgeentscheidungen . . .	232
4.2.3.2.1.3	Notfallmaßnahmen gemäß Art. 78 RL 2001/82/EG n. F. . . .	233

4.2.3.2.1.3.1	Mitgliedstaatliche Befugnis zum Erlass von Notfallmaßnahmen aus Umweltgründen gemäß Art. 78 Abs. 2 RL 2001/82/EG n. F.	235
4.2.3.2.1.3.2	Befugnis der Kommission zur Anordnung von vorläufigen Maßnahmen zum Schutz der Umwelt gemäß Art. 78 Abs. 3 Unterabs. 2 RL 2001/82/EG n. F.	236
4.2.3.2.2	Dezentralisiertes Verfahren	237
4.2.3.2.2.1	Voraussetzung der allgemeinen Folgeentscheidungen gemäß Art. 40 Abs. 1 RL 2001/82/EG n. F.	237
4.2.3.2.2.2	Verfahrensgang bei allgemeinen Folgeentscheidungen gemäß Art. 36 ff. RL 2001/82/EG n. F.	238
4.2.3.2.2.3	Notfallmaßnahmen gemäß Art. 40 Abs. 2 RL 2001/82/EG n. F.	238
4.2.3.2.2.4	Kurzzusammenfassung der Notfallmaßnahmen im dezentralisierten Verfahren	239
4.2.3.2.3	Zentralisiertes Verfahren	240
4.2.3.2.3.1	Voraussetzung der allgemeinen Folgeentscheidungen gemäß Art. 81 Abs. 2 VO 726/2004/EG i.V.m. Art. 83 RL 2001/82/EG n. F.	240
4.2.3.2.3.2	Verfahrensgang bei allgemeinen Folgeentscheidungen gemäß Art. 45 Abs. 1 Unterabs. 2, Abs. 2 VO 726/2004/EG	240
4.2.3.2.3.3	Notfallmaßnahmen im zentralisierten Verfahren gemäß Art. 45 Abs. 4 VO 726/2004/EG.	241
4.2.4	Kurzzusammenfassung der Berücksichtigung der Umweltrisiken von Tierarzneimitteln in der Nachmarktkontrolle	242
4.3	Kurzzusammenfassung der Berücksichtigung von Umweltauswirkungen im europäischen Tierarzneimittelrecht	243
5.	Bewertung der Vorgaben des europäischen Human- und Tierarzneimittel- rechts im Hinblick auf die Berücksichtigung der von Arzneimitteln ausgehenden Umweltgefährdungen und Diskussion von produktrechtlichen Handlungsoptionen	245
5.1	Bewertung des europäischen Humanarzneimittelrechts	247
5.1.1	Bewertung des beschränkten Zulassungsverfahrens im Human- arzneimittelrecht	249
5.1.1.1	Abstrakte Gleichrangigkeit der Belange Gesundheits- schutz und Umweltschutz nach dem EG-Vertrag	250
5.1.1.2	Öffnung der Zulassungsentscheidung für Umwelt- gründe und Berücksichtigung von umwelt- freundlichen Alternativmedikamenten	251

5.1.1.3	Zulassungsregime des REACh-Systems als Vorbild	255
5.1.1.4	Weitere Gründe für die Begründung der Umweltverträglichkeit als echtes Zulassungskriterium im Humanarzneimittelrecht.	259
5.1.2	Bewertung der Ausgestaltung der umweltschützenden Auflagen	260
5.1.3	Bewertung der Prüfanforderungen für Generika und bibliographische Zulassungen.	261
5.1.4	Bewertung der Altarzneimittelproblematik	263
5.1.5	Bewertung der Pharmakovigilanz	264
5.1.6	Schaffung von Sammelsystemen zur Rücknahme von ungebrauchten Medikamenten.	265
5.2	Handlungsempfehlungen für den Humanarzneimittelsektor.	266
5.2.1	Ordnungsrechtlich-steuernde Handlungsempfehlungen.	266
5.2.1.1	Begründung der Umweltverträglichkeit als echtes Zulassungskriterium und verbindliche Festschreibung einer umweltverträglichen Alternativenprüfung	266
5.2.1.2	Einführung einer Verschreibungspflichtigkeit infolge der Umweltschädlichkeit eines Humanarzneimittels.	267
5.2.1.3	Verankerung einer expliziten Rechtsgrundlage für die Verhängung von umweltschützenden Auflagen	267
5.2.1.4	Aufzeichnung der Verbrauchsmengen	268
5.2.1.5	Begründung der rechtlichen Verbindlichkeit der „Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use“	269
5.2.1.6	Aufstellung eines Altstoffprogramms für Humanarzneimittel.	269
5.2.1.7	Fortentwicklung des Pharmakovigilanzsystems unter besonderer Berücksichtigung der Umweltrisiken von Humanarzneimitteln.	270
5.2.2	Indirekt-steuernde Handlungsempfehlungen.	271
5.2.2.1	Fortentwicklung der Bewertung und Bilanzierung der Umweltrisiken	271
5.2.2.2	Aufklärung über das Umweltrisiko von Arzneimitteln durch verstärkte Risikokommunikation	273
5.2.2.3	Klassifizierung und Kennzeichnung umweltfreundlicher Humanarzneimittel, sog. Umweltlabelling.	274
5.2.2.4	Sonstige indirekt-steuernde Handlungsempfehlungen.	277

5.3	Bewertung des europäischen Tierarzneimittelrechts	277
5.3.1	Bewertung der Prüfanforderungen für Generika, bibliographische Zulassungen, Zulassungsverlängerung und Problematik der Mehrfachtestung	278
5.3.2	Bewertung der Auflagen zum Schutz der Umwelt und der Überwachung ihrer Einhaltung	280
5.3.3	Bewertung des Risikokontrollsystems im Tierarzneimittelrecht	282
5.3.4	Bewertung der Altarzneimittelproblematik	284
5.3.5	Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln	284
5.3.6	Bewertung der Pharmakovigilanz	286
5.4	Handlungsempfehlungen für den Tierarzneimittelsektor	289
5.4.1	Ordnungsrechtlich-steuernde Handlungsempfehlungen.	290
5.4.1.1	Ausweitung der Erwägungsgründe.	290
5.4.1.2	Verbindliche Festschreibung des Substitutions- gedankens.	290
5.4.1.3	Flexibilisierung der Risikokontrolle	291
5.4.1.4	Aufzeichnung der Verbrauchsmengen	291
5.4.1.5	Begründung expliziter Befugnisnormen	292
5.4.1.6	Begründung von Vollzugsvorschriften zur Sicherstellung der Einhaltung der umweltrelevanten Hinweise in der Packungsbeilage durch den Tierarzt und Tierhalter und Etablierung entsprechender Kontrollprogramme.	292
5.4.1.7	Aufstellung eines Altstoffprogramms für Tierarzneimittel.	294
5.4.1.8	Fortentwicklung des Pharmakovigilanzsystems.	295
5.4.2	Indirekt-steuernde Handlungsempfehlungen	296
6.	Nationales Arzneimittelrecht	297
6.1	Entwicklung des deutschen Arzneimittelrechts.	297
6.1.1	Allgemeine Entwicklung des deutschen Arzneimittelrechts	297
6.1.2	Entwicklung der umweltrelevanten Vorgaben im deutschen Arzneimittelrecht.	299
6.1.3	Ausblick	299
6.2	Vormarktkontrolle im nationalen Arzneimittelrecht	300
6.2.1	Grundsätze des deutschen Arzneimittelrechts	300
6.2.2	Inverkehrbringerverbot gemäß § 5 AMG.	303
6.2.3	Zulassungsunterlagen gemäß §§ 22 ff. AMG.	305
6.2.3.1	Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen im Hinblick auf die Umweltbewertung von Human- und Tier- arzneimitteln gemäß § 22 Abs. 3c, 23 Abs. 1 Nr. 3 AMG.	305

6.2.3.2	Zur europarechtskonform auszulegenden Vorschrift bzgl. der vorzulegenden Daten von Generika gemäß § 24 b Abs. 1 AMG	308
6.2.4	Erteilung der Zulassung gemäß § 25 Abs. 2 AMG	309
6.2.5	Zulassungserteilung unter Auflagen	310
6.2.5.1	Auflagen gemäß § 28 Abs. 2 AMG	311
6.2.5.2	Auflagen gemäß § 28 Abs. 2a AMG	312
6.2.5.3	Auflagen gemäß § 28 Abs. 3a AMG	313
6.2.5.4	Verschreibungspflichtigkeit von Human- und Tierarzneimitteln	313
6.2.5.4.1	Verschreibungspflicht von Tierarzneimitteln zur Anwendung an Lebensmittel liefernden Tieren gemäß § 48 Abs. 1 Nr. 2 AMG	314
6.2.5.4.2	Verschreibungspflichtigkeit gemäß § 48 Abs. 2 Nr. 1 AMG für Stoffe mit „unbekannten Wirkungen“	314
6.2.5.4.3	Verschreibungspflichtigkeit gemäß § 48 Abs. 2 Nr. 2 AMG nach Anhörung von Sachverständigen aufgrund Gefährdung der Umwelt	316
6.2.5.4.4	Verschreibungspflicht gemäß § 48 Abs. 2 lit. b) AMG	317
6.2.5.4.5	Verschreibungspflicht gemäß §§ 48 Abs. 2 Nr. 4 bis 7 AMG nach Anhörung von Sachverständigen.	318
6.2.5.5	Bindungswirkung der umweltschützenden Auflagen.	319
6.2.5.6	Gerichtliche Überprüfung der Umweltauflagen.	323
6.3	Nachmarktkontrolle im nationalen Arzneimittelrecht (Pharmakovigilanz) . .	325
6.3.1	Pflichten des Zulassungsinhabers	326
6.3.1.1	Mitteilung neuer Informationen gemäß § 29 Abs. 1 und Abs. 1 a S. 1 AMG	326
6.3.1.2	Dokumentations- und Meldepflichten gemäß § 63 b AMG	327
6.3.1.3	Periodischer Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittel gemäß § 63 Abs. 5 AMG	329
6.3.1.4	Datenübermittlung von Umsatz- und Verschreibungsvolumen gemäß § 29 Abs. 1 lit. d) AMG.	330
6.3.1.5	Stufenplanbeauftragter gemäß § 63a AMG	330
6.3.2	Pflichten und Befugnisse der Behörden.	331
6.3.2.1	Zuständige Behörden.	331
6.3.2.2	Überwachungsmaßnahmen gemäß §§ 64 ff. AMG	332
6.3.2.3	Behördliche Nachforderung von Daten gemäß § 29 Abs. 1 a S. 2 AMG sowie Anordnung von Monitoringstudien gemäß § 28 Abs. 3a AMG	335

6.3.3	Instrumentarium der Nachmarktkontrolle im AMG	336
6.3.3.1	Stufenplanverfahren gemäß § 63 AMG	336
6.3.3.2	Zulassungsverlängerung gemäß § 31 AMG	338
6.3.3.3	Widerruf, Rücknahme, Ruhen und Änderung der Zulassung sowie entsprechende Notfallmaßnahmen durch nationale Behörden nach dem AMG	340
6.3.3.3.1	Zuständigkeiten	340
6.3.3.3.2	Materiell-rechtliche Folgeentscheidungen gemäß § 30 AMG durch die zuständige Bundesober- behörde	341
6.3.3.3.2.1	Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Zulassung gemäß § 30 Abs. 1 AMG	341
6.3.3.3.2.2	Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Zulassung gemäß § 30 Abs. 2 AMG	342
6.3.3.4	Anordnungen gemäß § 69 AMG	344
6.3.3.4.1	Maßnahmen zur Umsetzung der den Status der Zulassung beeinflussenden Verfügungen gemäß § 69 Abs. 1 S. 2 Nr. 4 AMG	344
6.3.3.4.2	Vorläufige Notfallmaßnahmen zum Schutz der Umwelt bei nationalen Zulassungen gemäß § 69 Abs. 1 S. 1 und S. 2 AMG	345
6.3.3.4.3	Vorläufige Notfallmaßnahmen zum Schutz der Umwelt bei dezentralisierten und zentralisierten Zulassungen gemäß § 69 Abs. 1a S. 2 AMG i. V. m. § 69 Abs. 1a S. 1 Nr. 1 und 2 AMG und gemäß § 69 Abs. 1a S. 4 AMG	347
6.3.3.4.4	Sonderproblem: Umsetzung von Art. 117 Abs. 1 lit. c) RL 2001/83/EG und Art. 84 Abs. 1 lit. a) RL 2001/82/EG	349
6.3.3.5	Kurzzusammenfassung der Nachmarktkontrolle im AMG	351
6.4	Bewertung des nationalen Arzneimittelrechts im Hinblick auf die Berück- sichtigung der von Arzneimitteln ausgehenden Umweltgefährdungen.	351

Kapitel III:

	Chemikalienrechtliche Vorgaben der REACH-VO 1907/2006 zum Umgang mit Umweltrisiken von Human- und Tierarzneimitteln.	353
1.	Einleitung	353
2.	Anwendungsbereich der REACH-Verordnung	354
3.	Registrierung nach Titel II der REACH-VO	358

4.	Auswirkung der Geltung der Grundsätze der Datenteilung nach Titel III der REACH-VO für Stoffe in Human- und Tierarzneimitteln	361
5.	Zulassung nach Titel VII der REACH-VO	364
6.	Informationen in der Lieferkette nach Titel IV der REACH-VO	369
7.	Beschränkungen nach Titel VIII der REACH-VO	370
8.	Einstufung und Kennzeichnung nach Titel XI der REACH-VO	371
9.	Öffentlich zugängliche Informationen nach Titel XII der REACH-VO	371
10.	Zusammenfassung.	372

Kapitel IV:

	Wasserrechtliche Vorgaben der Wasserrahmenrichtlinie zum Umgang mit Umweltrisiken von Human- und Tierarzneimitteln.	375
1.	Einleitung.	375
2.	Die Wasserrahmenrichtlinie	377
2.1	Guter Zustand der Gewässer	378
2.1.1	Oberflächengewässer	379
2.1.1.1	Guter ökologischer Zustand der Oberflächengewässer	379
2.1.1.2	Guter chemischer Zustand der Oberflächengewässer	387
2.1.1.3	Kombinierter Ansatz zur Vermeidung und Verminderung der Wasserverschmutzung gemäß Art. 10 WRRL	393
2.1.2	Grundwasser	395
2.1.2.1	Guter Zustand des Grundwassers	395
2.1.2.2	Grundwasserschützende Maßnahmen	398
2.2	Berücksichtigung von Arzneistoffen im Rahmen der Bestandsaufnahme (Art. 5 WRRL) und der Überwachung (Art. 8 WRRL) von Gewässern	400
2.3	Zusammenfassung	403
3.	Ausgewählte wasserrechtliche Maßnahmen und Handlungsoptionen zum Umgang mit umweltrisikobehafteten Arzneistoffen	404
3.1	Aufnahme von Arzneistoffen in die Liste der prioritären Stoffe des Anhangs X der WRRL bzw. Subsumtion von flussgebietsspezifischen Arzneistoffen unter Anhang VIII der WRRL	404
3.2	Technischer Ansatz zur Verringerung des Eintrages von Arzneistoffen in den Wasserkreislauf	406
3.2.1	Separation von Abwasserströmen.	406
3.2.2	Separation und Vorbehandlung von Abwässern aus Krankenhäusern, anderen medizinischen Einrichtungen und Deponien	407
3.2.3	Optimierung der Kläranlagenreinigung durch Entwicklung neuer Reinigungsverfahren	408

3.3 Handlungsoptionen bei diffusen Einträgen im Bereich der Landwirtschaft	413
3.4 Zusammenfassung der wasserwirtschaftlichen Handlungsoptionen.	415
Kapitel V:	
Düngemittelrechtliche Vorgaben bezüglich der Verwendung von mit Arzneistoffen belastetem Wirtschaftsdünger und Klärschlamm in der Landwirtschaft	417
1. Regulierung der landwirtschaftlichen Praxis bezüglich des Aufbringens von Wirtschaftsdünger (Gülle, Jauche, Festmist) und Weidetierhaltung	417
1.1 Europäische Vorgaben	417
1.2 Nationale Vorgaben	418
1.3 Handlungsempfehlungen	421
2. Landwirtschaftliche Verwertung von Klärschlamm.	421
2.1 Europäische Vorgaben	421
2.2 Nationale Vorgaben	423
2.3 Handlungsempfehlungen	425
3. Zusammenfassung	426
Kapitel VI:	
Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse und Schlussbewertung	427
1. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse	427
1.1 Europäisches Humanarzneimittelrecht	429
1.2 Europäisches Tierarzneimittelrecht	437
1.3 Nationales Arzneimittelrecht	443
1.4 Europäisches Chemikalienrecht	444
1.5 Europäisches und nationales Wasserrecht.	446
1.6 Europäisches und nationales Düngemittelrecht.	449
2. Schlussbewertung	451
Literaturverzeichnis	455
Wissenschaftlicher Kurzlebenslauf.	489