

Lääkeaineiden ympäristöriskin arvioinnin epävarmuuslähteitä

→ Heidi Ahkola*

FT, tutkija,
Suomen ympäristökeskus,
heidi.ahkola@ymparisto.fi

→ Lauri Äystö

FM, tutkija,
Suomen ympäristökeskus

→ Sanja Karlsson

MMM, tutkija,
Helsingin yliopisto,
Farmasian tiedekunta

→ Tea Pihlaja

Proviisori, väitöskirjatutkija,
Helsingin yliopisto,
Farmasian tiedekunta

→ Sari Kauppi

FT, erikoistutkija,
Suomen ympäristökeskus

*Kirjeenvaihto

TIIVISTELMÄ

Lääkeaineita pääsee ympäristöön jätevedenpuhdistamoiden kautta asianmukaisen käytön seurauksena. Lääkkeen aiheuttama ympäristöriski tulee EU:ssa arvioida osana myyntilupaprosessia. Arvio tehdään Euroopan lääkeviraston antaman riskinarviointiohjeen (EMA, European Medicines Agency) mukaisena ympäristöriskinarviona (ERA, environmental risk assessment), jossa ennustettu ympäristöpitoisuus (PEC, predicted environmental concentration) lasketaan käyttäen ennakoitua myyntimäärää. Lääkeaineen ympäristölle aiheuttamaa riskiä kuvataan riskiosamäärällä (RQ, risk quotient) joka lasketaan PEC-arvon ja ekotoksisuustestauksen avulla haitattomaksi arvioidun pitoisuuden (PNEC, predicted no effect concentration) suhteena.

PNEC-arvon määrittämiseen tulee käyttää OECD-ohjeiden mukaisia standardoituja kroonisia eliötesteitä. Kemialliseen analyysiin verrattuna eliötesteissä on useampia tuloksiin vaikuttavia seikkoja, kuten eliöiden reagointi koejärjestelyihin ja laboratoriossa kokeen aikana vallitsevat olosuhteet, eikä samankaan testin käyttäminen takaa sitä, että yhdisteelle saatava tulos olisi aina täysin yhtenevä. Koska laboratoriossa toteutetussa kokeessa altistettu eliö ei välttämättä kuvasta todellisen ympäristön eliöitä, johdetaan PNEC-arvo jakamalla pienin saatu ekotoksisuustulos arviointikertoimella, jonka arvo vaihtelee yleisimmin välillä 10–1 000. Tällä arviointikertoimella pyritään huomioimaan ympäristössä olevien eliöiden mahdollisesti suurempaa herkkyyttä testieliöihin nähden.

Lääkkeen markkinoille tuova yritys omistaa myyntilupaprosessin yhteydessä tuotetun ERA-aineiston, eikä ole velvollinen julkaisemaan sitä. Myyntiluvan saamiseksi vaaditun ERA-prosessin lisäksi jotkin yritykset ovat tehneet vastaaventyypisiä tarkasteluja markkinoilla jo oleville aineille. Näissä tapauksissa on mahdollisuus hyödyntää PEC-arvon johtamisessa todellisia käyttömääriä ja sitä kautta tuottaa luotettavampia arvioita ympäristössä vallitsevasta pitoisuudesta. Myyntilupaprosessista erilliset ympäristöriskinarviointitarkastelut eivät kuitenkaan aina noudata EMAn antamia ohjeita. Tällöin esimerkiksi eri valmistajien välillä voi olla eroja käytetyssä aineistossa ja niiden perusteella arvioitu ympäristöriski voi vaihdella merkityksettömästä huomattavaan (Vieno ym. 2019). Kun ympäristössä mitattuja pitoisuuksia (MEC, measured environmental concentration) verrattiin eri lähteistä kerättyihin ennustettuihin ympäristöpitoisuuksiin, havaittiin usean lääkeaineen mitatun pitoisuuden alittavan ennustetun pitoisuuden. Klobetasolin ja terbutaliinin MEC sekä kaikki niiden ennustetut ympäristöpitoisuudet jäivät myös alle EMAn riskinarviointiohjeen mukaisen kynnyksarvon 0,01 µg/l. Lääkeaineiden ympäristöarviointiprosessin läpinäkyvyys ja myyntiluvan ERA-aineiston julkistaminen selkeyttäisi riskinarvioinnin tulkintoja ja edesauttaisi yhtenevien käytäntöjen muodostumista, jotta saman yksittäisen lääkeaineen haitallisuus eri puolilla Eurooppaa voitaisiin luotettavasti arvioida.

Avainsanat: Lääkeaine, ympäristöriskinarviointi, ekotoksisuus, eliötestaus, haitattomaksi arvioitu ympäristöpitoisuus PNEC, ennustettu ympäristöpitoisuus PEC

JOHDANTO

Lääkeaineita päätyy ympäristöön eri lähteistä ja suurimpana ympäristöä kuormittavana tekijänä ovat jätevedenpuhdistamot, sillä nykyiset puhdistusprosessit pystyvät poistamaan vain osan lääkeaineista. Lääkeaineiden haitallisuutta eliöille voidaan arvioida niiden aiheuttamien ympäristöriskien perusteella. Vuosikymmeniä sitten havaitut kemikaalien aiheuttamat ympäristöhaitat ovat johtaneet tilanteeseen, jossa niiden ympäristöhaittoja rutiininomaisesti arvioidaan. Lääkkeet ovat kemiallisesti heterogeeninen ryhmä pienillä annoksilla potentteja kemikaaleja, joiden ympäristövaikutuksia eliöihin on tullut ilmi jo 1990-luvulla, mutta joiden ympäristöriskiä on systemaattisesti arvioitu vasta vuodesta 2006, osana EU:n myyntilupamenettelyä (Direktiivi 2001/83/EC, European Medicines Agency 2006, Sikanen ym. 2020). Riskinarviointi koskee uusia vaikuttavia aineita ja vanhojen vaikuttavien aineiden rinnakkaisvalmisteita, jos on oletettavissa, että rinnakkaisvalmisteen markkinoille tulo kasvattaa niiden aiheuttamaa ympäristökuormitusta tai -riskiä merkittävästi. Ympäristöriskinarviointi tehdään yleensä lääkekehityksen loppuvaiheessa, jolloin lääke on jo valmis käyttöön otettavaksi. Lääkkeen hyötyä verrattuna sen aiheuttamaan riskiin ihmisille on kuitenkin arvioitu jo lääkekehitysprosessissa. Ennen kuin myyntilupaa haetaan, on lääkkeen hyödyistä oltava hyvin selkeä kuva, sillä lääkkeen kehitys on vaatinut vuosien työn sisältäen testauksen myös eläimillä ja ihmisillä, jotta varmistutaan lääkeaineen tehosta ja turvallisuudesta. Ympäristöriskit nähdään tässä kuvassa asioina, joista pitää tietää, muttei sellaisina, että lääkkeen myyntilupa pitäisi ympäristöriskien perusteella hylätä. Ympäristöriskinarviointi edellytetään myyntiluvan saamiseksi, mutta se ei voi estää myyntiluvan myöntämistä humaani lääkkeiden kohdalla.

Lääkeaineiden ympäristöriskinarviointi toteutetaan vuonna 2006 julkaistun Euroopan lääkeviraston ohjeistuksen mukaan (European Medicines Agency 2006, Sikanen ym. 2020). Riskinarvioinnin ensimmäisessä vaiheessa arvioidaan ennakoitujen myyntimäärien perusteella lääkeaineen pitoisuus pintavedessä (predicted environmental concentration, PEC). Myyntimäärä ennakoitaan suurimmasta suositellusta päivittäisannoksesta, ja lääkettä käyttävän väestön osuudesta (F_{pen}). F_{pen} -muuttujan arvona tulee käyttää oletusarvoisesti 1 prosenttia tai muuta myyntiluvan hakijan perustelemaa arvoa (European Medicines Agency 2006). Jos PEC on pienempi kuin 0,01 µg/l, oletetaan pääsääntöisesti, että lääk-

keen käytöstä aiheutuvat ympäristöriskit ovat vähäisiä (European Medicines Agency 2006). PEC-arvon ylittäessä kynnyksarvon 0,01 µg/l siirrytään toisen vaiheen riskinarviointiin, jossa muun muassa lääkeaineen haitallisuutta selvitetään ekotoksikologisten testien perusteella ja määritetään haitattomaksi arvioitu ympäristöpitoisuus (PNEC, predicted no-effect concentration). Ennustetun ympäristöpitoisuuden ja arvioidun haitattoman pitoisuuden suhde PEC/PNEC on riskiosamäärä (RQ, risk quotient), jonka avulla arvioidaan lääkeaineen ympäristöriskiä. Riski on olemassa, mikäli suhde on >1 ja sen todennäköisyys kasvaa riskiosamäärän kasvaessa.

Saatavilla olevaa ERA-aineistoa on käyty läpi osana Sudden-hanketta (Kestävä lääkekehitys / Sustainable Drug Discovery and Development with End-of-Life Yield), jossa tarkastellaan lääkeaineiden erilaisia ympäristövaikutuksia ja etsitään ratkaisuja niiden vähentämiseksi. Lääkevalmistajien tehdessä myyntilupahakemuksesta riippumattomia riskitarkasteluja eri lääkevalmistajat käyttävät PEC-arvon laskemiseen eri lähtöarvoja, esimerkiksi eri alueita koskevia myyntitilastoja. Tällöin PEC-arvo ja sen pohjalta tehty riskinarviointi ei ole suoraan sovellettavissa muille alueille. Myyntimäärät voivat perustua joko yhden valitun maan tietoihin tai sen EU-maan tietoihin, jossa kyseessä olevan lääkeaineen kulutus on suurin henkilöä kohti. Näillä perusteilla ennustetut PEC-pitoisuudet voivat siis vaihdella hyvinkin paljon. EMAn ohjeen mukaisessa PEC-arvon johtamisessa ei huomioida aineen muuntumista tai hajoamista aineenvaihdunnassa tai jätevedenpuhdistamolla, vaan arvo johdetaan konservatiivisesti ”kokonaisuutena lähestymistavalla”. Tällöin oletetaan, että kaikki myyty lääkeaine päätyy lopulta vesistöön. Näin arvioidut pitoisuudet ovat pääsääntöisesti todellisia ympäristössä havaittavia pitoisuuksia korkeampia ja ne kuvaavat suurinta mahdollista eliöille aiheutuvaa riskiä, mikäli lääkeainetta päätyy ympäristöön. Lääkeyritysten myyntilupahakemuksista riippumattomissa riskitarkasteluissa PEC-arvon laskennassa muuntuminen aineenvaihdunnassa ja jätevedenpuhdistuksessa otetaan kuitenkin vaihtelevasti huomioon. Lääkeaineiden poistuminen jätevedenpuhdistamolla ei useinkaan tarkoita yhdisteen lopullista hajoamista, vaan sen pidentymistä puhdistamolietteen tai muuntumista muotoon, jota ei kemiallisilla analyyseillä enää selaisenaan havaita. Puhdistamolietteen pidätyttyä lääkettä voi päätyä lietteen hyödyntämisen mukana maaperään. Muuntunut lääkeaine voi puhdistamolta ympäristöön päätyessään muuttua takaisin alkupe-

Taulukko 1. Lääkeaineiden mitattujen ja ennustettujen ympäristöpitoisuuksien vertailu.

Lähde 1: FASS, Lähde 2: AstraZeneca tai GlaxoSmithKline.

Lääkeaine	Lähde 1 PEC (µg/l)	Lähde 2 PEC (µg/l)	Suomen myyntimäärän mukainen ^{a)} PEC (µg/l)	Mitattut pintavesi-pitoisuudet ^{b)} MEC (µg/l)
Asikloviiri	0,24	0,47	0,52	0,043 (n=30)
Amoksisilliini	0,775	5,61	4,94	0,032 (n=91)
Bupropioni	0,303	0,041	0,278	0,024 (n=7)
Kandesartaani	0,145	0,19	0,175	0,62 (n=2)
Kefuroksiimi	0,023	0,047	0,595	<1 (n=4)
Klobetasoli	0,000966	0,00073	-*	<0,0005 (n=1)
Lamivudiini	0,053	0,037	0,0015	0,003 (n=6)
Metoprololi	2,1	2,5	0,908	0,074 (n=586)
Naprokseeni	0,59	4,4	1,90	1,69 (n=1186)
Paroksetiini	0,028	0,052	0,023	0,005 (n=131)
Ramipriili	0,038	0,240	0,09252	0,011 (n=9)
Ranitidiini	0,460	0,586	0,156	0,025 (n=178)
Rosuvastatiini	0,042	0,270	0,1014	0,032 (n=9)
Terbutaliini	0,0053	0,0074	0,0066	0,002 (n=72)

* käyttömääriä ei raportoitu

a) Fimea 2020, keskiarvo vuosilta 2016-2018

b) UBA 2020, Euroopan maissa mitattujen ympäristöpitoisuuksien aritmeettinen keskiarvo (measured environmental concentration) (määritysrajan alittaneet tulokset on käsitelty nolliina).

räiseksi yhdisteeksi ja kasvattaa ympäristössä havaittavaa pitoisuutta, vaikka puhdistamolta lähtevässä jätevedessä sen pitoisuuden arvioitiin pienentyvän.

LÄÄKEAINEEN YMPÄRISTÖPITOISUUS

Jotta voitiin arvioida, miten PEC-arvot suhteutuvat ympäristöstä havaittuihin pitoisuuksiin, Saksan liittovaltion ympäristöviraston (Umweltbundesamt, UBA) ylläpitämästä tietokannasta (UBA 2020) poimittiin Euroopan alueella pintavesistä havaitut pitoisuudet (MEC, measured environmental concentration) niille lääkeaineille, joille oli saatavilla myös julkisia ERA-dokumentteja. **Taulukossa 1** on vertailtu MEC-arvoja ja Suomen myyntitilastojen (Fimea kulutustiedot 2020) perusteella laskettuja PEC-arvoja lääkeyritysten julkaisemissa ERA-dokumenteissa esitettyihin PEC-arvoihin. Suomen myyntitilastoissa raportoiduista annosmääristä arvioitiin myydyt lääkeainemassat Äystön ym. (2019) esittämällä ta-

valla. Tässä selvityksessä käytettiin kolmesta lähteestä avoimesti saatavilla olevia PEC-pitoisuuksia. Lähteen 1 (FASS tietokanta 2020) pitoisuudet on laskettu Ruotsin myyntimäärien mukaan ja lähteessä 2 (AstraZeneca's Environmental Risk Summaries 2020 tai GlaxoSmithKline Environmental Risk Assessments 2020) EU:n kokonaismyyntimäärän tai korkeimman kulutuksen EU-maan mukaan. Lähteiden 1 ja 2 julkisissa ERA-dokumenteissa oli käytetty PNEC-arvojen määrittämisessä standardoituja OECD-testejä.

Markkinoilla olevan lääkkeen riskinarvioinnissa määritetty PEC-pitoisuus ei aina vastaa mitattuja ympäristöpitoisuuksia (**Taulukko 1**). Kaikki klobetasolin ja terbutaliinin eri lähteissä ennustetut pitoisuudet (PEC) jäivät alle ERA ohjeistuksessa mainitun kynnyksarvon 0,01 µg/l. Myös lamivudiinin ja paroksetiinin MEC-pitoisuudet olivat kynnyksarvon alapuolella, kun taas kandesartaanin MEC-arvot olivat ennustettuja korkeammat. Asikloviirin, amoksisilliinin, bu-

propionin, lamivudiinin, metoprololin, paroksetiinin, ramipriilin, ranitidiinin, rosuvastatiinin ja terbutaliinin mitatut ympäristöpitoisuudet olivat ennustettuja matalammat. Toisaalta Lähde 2 ja Suomen myyntilukuihin perustuvat arvot ennustivat amoksisilliinin ja naprokseenin pitoisuuksia huomattavasti korkeammiksi, ja naprokseenin kohdalla Suomen käyttömäärien perusteella laskettu PEC oli hyvin lähellä mitattuja pitoisuuksia. Eri lähteiden PEC-arvojen vertailussa asikloviirin, kandesartaanin, paroksetiinin, ranitidiinin ja terbutaliinin ennustetut ympäristöpitoisuudet olivat samaa luokkaa. Ympäristöriskinarviointia tulisi päivittää niin, että arvioiden sijasta huomioitaisiin todelliset mitatut ympäristöpitoisuudet sekä todellinen lääkeaineen myynti.

YMPÄRISTÖRISKIN ARVIOINTI EKOTOKSISUUSTESTIEN AVULLA

Uutta lääkeainetta markkinoille tuotaessa ja kynnsarvon ylittyessä myyntiluvan hakijan täytyy lähdekohtaisesti tuottaa tarvittava ekotoksisuusaineisto. Kun vastaavia tarkasteluja tehdään pitkään markkinoille aineille, voidaan käytännössä hyödyntää myös kirjallisuudessa saatavilla olevaa aineistoa. Suosituksena on, että testi on toteutettu standardoitujen menetelmien mukaan (OECD, ISO). Standardoitujen testien lisäksi on myös muita hyväksyttäviä testejä, ja niiden käyttö tulee ympäristöriskinarviointiraportissa perustella. Testituloksia koskevat raportit eivät yleensä ole julkisia.

Ympäristöriskinarvioinnissa lääkeaineen toksisuutta arvioidaan erilaisten eliötestien perusteella. Testeistä saadaan tulokseksi ekotoksikologisia tunnuslukuja, kuten suurin tutkittu pitoisuus, jolla haittavaikutuksia ei havaita (NOEC, No Observed Effect Concentration). Lääkeaineen haitattomaksi arvioitu ympäristöpitoisuus PNEC on pitoisuus, jolla haitallisia vaikutuksia ei oleteta esiintyvän ja se määritetään herkimmän lajin NOEC-pitoisuuden ja arviointikerroimen avulla. Arviointikerroin kuvaa epävarmuutta, mikä johtuu lajien sisäisestä ja välisestä vaihtelusta, kun rajatulla määrällä testieliöitä pyritään kuvaamaan luonnollisessa vesiympäristössä olevaa monimuotoista ekosysteemiä. Kertoimella otetaan myös huomioon laboratorioiden välistä vaihtelua ja tarvittaessa kroonisten vaikutusten arvioinnin epävarmuutta käytettäessä akuuttien testien tuloksia. Arviointikerroimen avulla pyritään varmistamaan, että lääkeaineen ympäristöpitoisuuden ollessa PNEC-pitoisuuden alapuolella, lääkeaine ei aiheuta ei-toivotuja vaikutuksia vesieliöille.

EMAn riskinarviointiohjeen (European Medicines Agency 2006) mukaan lääkeaineen vaikutuksia vesieliöille selvitetään ravintoketjun kolmella eri tasolla, jotka ovat levä, vesikirppu ja kala. Eliöt ovat valikoituneet testikäyttöön siitä syystä, että niiden elintavat tunnetaan hyvin, ne ovat helppoja kasvatavia laboratorioissa ja ne reagoivat erilaisiin haitta-aineisiin suhteellisen herkästi (Schultz ym. 2014). Mikäli mahdollista, haitattoman pitoisuuden arvioinnissa pyritään käyttämään kroonisia testejä akuuttien testien sijaan, sillä lääkeaineita pääsee jätevedenpuhdistamolta jatkuvalla syötöllä ympäristöön ja eliöt voivat ympäristössä altistua pienille lääkeainepitoisuuksille koko elämänsä ajan. Krooniset testit ovat myös akuutteja testejä herkempiä, sillä ne voivat paljastaa pienen pitoisuuden vaikutuksen, mikä saattaa näkyä vasta, kun tietty kudospitoisuus saavutetaan. Haitaton ympäristöpitoisuus arvioidaan herkimmän eliölajin mukaan, ja NOEC-pitoisuus jaetaan ekotoksikologien testien määrään ja tyyppiin perustuvalla arviointikerroimella.

Arviointikerroimen avulla pyritään huomioimaan eliötestaukseen liittyvää epävarmuutta, ja se määrittyy käytettyjen testien mukaan. Mikäli lääkeaineelle on tehty ainoastaan akuutteja ekotoksisuustestejä, epävarmuus on suuri ja arviointikerroin arvoltaan 1 000. Muut arviointikerroimet on esitetty **Taulukossa 2**. Yleisesti ottaen kroonisiin testeihin perustuva ympäristövaikutusten arvio on akuutteihin testeihin perustuvaa arviota luotettavampi (Schultz ym. 2014). Toisaalta sinilevät (Cyanobacteria, Cyanophyta) ovat herkkiä antibiooteille, joten antibioottien NOEC-pitoisuuden arvioinnissa suositellaan nimenomaan käyttämään sinilevätestiä.

ELIÖTESTAUKSESSA HUOMIOITAVIA ASIOITA

Lääkeaineiden aiheuttaman ympäristöriskin arvioinnissa on huomioitava useita asioita, jotta testaus elävillä koeyksilöillä voidaan tehdä luotettavasti. Eliötestit tehdään laboratorioissa kontrolloiduissa olosuhteissa, mikä ei tietenkään vastaa vesiympäristöä, jossa on huomattavasti enemmän muuttujia ja vaikuttavia tekijöitä. Vaikka ekotoksisuustesti tehtäisiin samalle lääkeaineelle saman standarditestin mukaan ja kontrollinäytteillä valvottaisiin testin toteutumista, voi kahdella eri testikerralla määritetty haitaton pitoisuus olla hieman erilainen. Arviointikerroimella poistetaan laboratorioiden välistä vaihtelua sekä laboratorio- ja luonnonolosuhteiden vaikutusta testitulokseen. Lääkeaineiden riskinarvioinnissa käytettyjen tietojen avoimuus kuten käytetty eliö, testin tyyppi

Taulukko 2. Lääkeaineiden ympäristöriskien arvioinnissa käytettyjen ekotoksisuustestien arviointikerrointen määritys.

Ekotoksisuustestit	Arviointikerroin
Ainoastaan akuutteja ekotoksisuustestejä	1 000
Yksi krooninen testi vesikirpulla tai kalalla	100
Kaksi kroonista testiä vesikirpulla, kalalla tai levällä	50
Krooninen testi vesikirpulla, kalalla ja levällä	10

pi ja testin toteutus luotettavine viitteineen edesauttaisi sitä, että samasta lääkeaineesta ei olisi saatavilla toisistaan poikkeavia, mahdollisesti jopa ristiriitaisia, tietoja. Testien toteutuksen raportoiminen ja raporttien julkinen saatavuus antaisi mahdollisuuden vertailla testejä ja etsiä mahdollisia eroavaisuuksia, jotka voisivat selittää vaihtelevia tuloksia.

Eliötestauksessa on aina omat haasteensa kemialliseen analytiikkaan verrattuna, sillä siinä toimitaan elävien organismien kanssa. Standardoitujen testien toteutukselle on annettu selkeät ohjeet, ja eri muuttujille (esimerkiksi lämpötilalle) on esitetty sallitut vaihteluvälit. Ruokalevetyypissä, koehuoneen lämpötilassa ja valorytmisissä eri laboratorioiden välillä voi olla pieniä, mutta vaikuttavia eroja. Vaikka testieliökanta (levä, vesikirppu, kala) kasvatettaisiin vakioidussa laboratorioympäristössä, on eri yksilöiden välillä eroja. Esimerkiksi vesikiripun lisääntymisestä aloitetaan niin, että kirput laitetaan yön yli poikimaan ja testiin käytetään vain näitä alle vuorokauden ikäisiä kirppuja. Mahdollista kuitenkin on, että kirput eivät ole yön aikana tuottaneet riittävästi jälkeläisiä kokeen tarpeisiin, jolloin ohjeen mukaista testiä ei voida aloittaa. Selkeää syytä tälle ei välttämättä ole, mutta se voi viitata johonkin kannassa olevaan heikkouteen, mikä voi osaltaan vaikuttaa testin tuloksiin.

Kokeen alussa kirput pipetoidaan yksitellen erillisiin testiastioihin. Laboratoriohenkilöstä riippuen pipetointitavoissa voi olla eroavaisuuksia, ja joissain tapauksissa eläimet voivat häiriintyä jo tässä siirtovaiheessa. Testeissä käytetään useita rinnakkaisia altistuksia, sillä kirput voivat esimerkiksi loukata itsensä ruoaksi annettuun levään. Liian lähelle pintaa uidesaan kirppu voi myös jäädä kiinni testiastian nes-

tepintaan, josta se vapautetaan pipetoimalla kirpun päälle tippa vettä. Jos kirppu ei heti ensimmäisellä kerralla uppoa, voi toimenpiteen joutua toistamaan, mikä voi osaltaan kasvattaa kirpun stressitasoa ja vaikuttaa sen lisääntymiseen.

POHDINTAA

Eri lähteissä ilmoitetut PEC ja PNEC-arvot voivat vaihdella suuresti, mikä vaikuttaa voimakkaasti riskiosamäärään ja lääkeaineen mahdollisesti aiheuttaman ympäristöriskin arvioimiseen. Samasta lääkeaineesta voidaan toisaalla todeta lähes olematon ympäristöriski ja toisaalla taas oletettavissa on korkea ympäristöriski (Vieno ym. 2019). PEC-arvot edustavat aina ennustettuja keskimääräisiä pitoisuuksia jätevesiä vastaanottavassa vesistössä. Jos jätevesipäästön laimenemiskerroin poikkeaa ratkaisevasti oletusarvosta (10) tai jos tarkasteltavan aineen käyttö jakautuu ajallisesti tai alueellisesti epätasaisesti, voi todellinen pitoisuus poiketa ennustetusta pitoisuudesta. Tällöin ympäristön eliöt voivat altistua arvioitua korkeammille pitoisuuksille ja todelliset riskit ympäristössä olla ennakoimattoman korkeita. Silloin kun mitatut pitoisuudet ylittävät ennustetut, tarvittaisiin toimintamekanismi, jolla aiemmin tehtyjä riskitarkasteluja voitaisiin tarkistaa. Esimerkiksi jos EMA velvoittaisi lääkevalmistajilta ympäristöriskin arvioinnin päivittämistä myyntiluvan uudistamisen yhteydessä viiden vuoden kuluttua ensimmäisestä myyntiluvan myöntämisestä tai säännöllisesti esimerkiksi 10 vuoden välein, voitaisiin käyttää todellisia ympäristöstä mitattuja pitoisuuksia ennustetun PEC:in sijaan.

Ekotoksisuustestejä tehdään lääkeaineille, joiden PEC-arvo ylittää kynnsarvon 0,01 µg/l. Kynnsarvo

perustuu pääasiassa vanhojen, akuuttien ekotoksisuustestien tuloksiin, ja EMAn ohjeissa ehdotetaan arvon päivittämistä, kun riittävästi kroonista ekotoksisuusdataa on saatavilla (European Medicines Agency 2006). Arvon muutos vaikuttaa ekotoksisuustestausta edellytettävien uusien lääkeaineiden määrään.

Tällä hetkellä lääkkeiden ympäristöriskinarviointi keskittyy yksittäisten lääkeaineiden aiheuttamaan riskiin. Lääkkeet eivät kuitenkaan esiinny vesistöissä eivätkä maaperässä yksittäisinä, mutta niiden yhteisvaikutuksia ei tarkastella ERAssa. Tämä johtunee myös nykyisen riskinarvion kohdistumisesta myyntilupaa hakevalle lääkeyritykselle. Toisaalta lääkeaineos-ongelman ratkaisu, tai se millä perusteella seoksessa tutkittavat lääkeaineet tulisi esimerkiksi valita, ei tulisi olla yksittäisten lääkeyritysten vastuulla. Tästä syystä potentiaalisten yhteisvaikutusten riskiä ympäristössä tulisi tutkia tarkemmin.

Myyntilupavaiheen ERA-tarkasteluissa tuotettu aineisto ja tulokset eivät ole lähtökohtaisesti julkisia. Jotkut yritykset kuitenkin julkaisevat yhteenvetoja näistä tutkimuksista, mikä tukee osaltaan ympäristöriskinarviointiprosessin läpinäkyvyyttä. Tässä selvityksessä käytettiin kolmesta lähteestä (FASS tietokanta 2020, AstraZeneca's Environmental Risk Summaries 2020 ja GlaxoSmithKline Environmental Risk Assessments 2020) avoimesti saatavilla olevia ympäristöriskinarviotarkasteluja. Näissä yhteenvedoissa esitetty aineisto ei kuitenkaan yleensä ole kovin kattavaa, eikä tarkastelutapoja ole avattu tyhjentävästi. Myös Euroopan komissio on nähnyt myyntilupien ERA-aineistojen julkisuuden lisäämisen tärkeänä tavoitteena (Euroopan komissio 2019). Vaikka standardoitu testi tehtäisiin kahdessa laboratoriossa, joissa molemmissa menetelmä on akkreditoitu, saadaan hyvin suurella todennäköisyydellä eri tulos. Testeissä on huomioitu muuttujia ja esitetty niille vaihteluvälejä, mutta siitä huolimatta ympäristössä on hyvin paljon enemmän muuttujia. Tätä pyritään korjaamaan arviointikertoimella. Myös herkimmän lajin valinnassa on eroavaisuuksia, sillä valmistajat ovat käyttäneet julkisissa ERA-dokumenteissa eri ekotoksisuustestejä. Esimerkiksi antibioottien PNEC-pitoisuutta ei välttämättä ole määritetty suosituksen mukaisesti sinilevätestillä. Jos lääkeaineen PNEC-pitoisuudet eroavat voimakkaasti eri lähteissä, eikä erojen syytä pysty tarkistamaan, se ei lisää luottamusta ekotoksikologisia tutkimuksia kohtaan.

PEC ja PNEC vaikuttavat lääkeaineen riskiosamäärään ja sen myötä siihen, kuinka haitallisena lääkeainetta ympäristön kannalta pidetään. Näin ollen

PEC-pitoisuuden valintakriteerit, PNEC-arviointiin valittu toksisuudesta ja arviointikerroin vaikuttavat suoraan oletettuun riskiin. Jos lääkinnässä halutaan ottaa huomioon lääkeaineen ympäristövaikutukset, niiden arviointiperusteiden tulisi olla yhteneväiset. On kuitenkin epätodennäköistä, että sama lääkeaine aiheuttaisi hyvin erilaisia riskejä eri puolilla Eurooppaa, mikäli käyttömäärät ja -tavat eivät suuresti poikkea. Kannustaminen prosessin läpinäkyvyyteen voisi selventää ja yhtenäistää ympäristöriskinarviointin käytäntöjä, auttaa ymmärtämään testitulosten tulkintaa ja eri toimijoiden toteuttamassa samantyyppisen aineen riskinarvioinnissa käytettyjen testien valintaperusteita. Riskinarviointin päämääränä on kuitenkin ennustaa lääkeaineen aiheuttamaa riskiä ympäristölle niin totuudenmukaisesti kuin on mahdollista.

SUMMARY

Environmental risk assessment of pharmaceuticals

→ Heidi Ahkola*

Ph.D., researcher,
Finnish Environment Institute,
heidi.ahkola@ymparisto.fi

→ Lauri Äystö

M.Sc., researcher,
Finnish Environment Institute

→ Sanja Karlsson

M.Sc., researcher,
University of Helsinki, Faculty of Pharmacy

→ Tea Pihlaja

M.Sc. (pharm.), doctoral student,
University of Helsinki, Faculty of Pharmacy

Sari Kauppi

Ph.D., senior research scientist,
Finnish Environment Institute

* Correspondence

The environmental risk potential of new medicinal product must be assessed before the product gets the marketing authorization. The environmental risk assessment is conducted based on the guidance of European Medicines Agency and it includes the estimation of predicted environmental concentration (PEC) and predicted no-effect concentration (PNEC) of active pharmaceutical ingredient (API). The PEC/PNEC ratio describes the potential risk quotient API can cause to the environment. PNEC is based on ecotoxicological tests and PEC on consumption in the area of EU or individual country, or in the case of new API, estimation of the consumption. Depending on the method in calculating PEC, these concentrations can vary between different sources and therefore the result of risk assessment can also vary from no risk to high risk. In this Scientific commentary, the publicly available PEC concentrations were compared with measured environmental concen-

trations (MEC). It was observed that measured concentrations were in general lower than the predicted ones, and for clobetasol and terbutaline even lower than the trigger value of 0,01 µg/l. PNEC should be determined with standardized chronic tests. The ecotoxicological testing with living organisms includes several issues that can cause variability in results such as different reaction of test animals on test arrangements and the prevailing laboratory conditions. The representativeness of laboratory test results on the natural conditions is increased with assessment factor. The producers can conduct the ecotoxicity tests themselves, but the reports are not publicly available which complicates the comparison of the possible differences. The transparency of environmental risk assessment procedure would clarify the interpretation and help to create common practices to unify the risk assessment of potential of individual APIs in the area of EU.

Keywords: Active pharmaceutical ingredient (API), environmental risk assessment, ecotoxicity, animal testing, predicted no-effect concentration PNEC, predicted environmental concentration PEC

SIDONNAISUUDET

Sanja Karlsson: Luentopalkkiot Vesilaitosyhdistys ja Lääketietokeskus
Lauri Äystö: Lakeuden Troppi Oy:n osakas ja hallituksen jäsen. Lakeuden Troppi Oy:n toimialana on ei-lääkkeellisten terveydenhoitotuotteiden vähittäiskauppa.
Heidi Ahkola, Tea Pihlaja, Sari Kauppi:
Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUS

AstraZeneca's Environmental Risk Summaries (viitattu 30.4.2020). https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2017/Environmental_risk_data_relatig_to_our_medicines.pdf

Euroopan komissio: Euroopan unionin strateginen lähestymistapa ympäristössä oleviin lääkeaineisiin. COM (2019) 128 final, 2019

European Medicines Agency: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London, UK, 2006

FASS tietokanta (viitattu 30.4.2020). <https://www.fass.se>

Fimea kulutustiedot (viitattu 30.4.2020). www.fimea.fi/laakehaut_ ja_luettelot/kulutustiedot

GlaxoSmithKline, Environmental Risk Assessments (viitattu 30.4.2020). [http://www.msds-gsk.com/\(S\(hnvmot553rhbvz55uycbmpe0\)\)/ERAList.aspx](http://www.msds-gsk.com/(S(hnvmot553rhbvz55uycbmpe0))/ERAList.aspx)

Schultz E, Kärkkäinen P, Sillanpää M ym.: Toksisuustestauksen soveltuvuus suomalaisten yhdyskuntajätevesien tarkkailuun ja haitallisten aineiden riskinarviointiin, Suomen ympäristökeskuksen raportteja 7, 2014

Sikanen T, Äystö L, Vieno N, Karlsson S, Virtanen V: Lääkkeiden käytön ympäristövaikutukset. Lääkärilehti 22: 1363-1368, 2020

UBA 2020. Database – Pharmaceuticals in the environment (viitattu 30.4.2020). www.umweltbundesamt.de/en/databasepharmaceuticals-in-the-environment-0

Vieno N, Karlsson S., Äystö ym.: Lääkeaineiden ympäristöluokittelun käyttöönoton mahdollisuudet Suomessa, Suomen ympäristökeskuksen raportteja 19, 2019

Äystö L, Vieno N, Sikanen T ym.: Ympäristöön päätyvien lääkeainejäämien aiheuttama riski pintavesille Suomessa, Versio 71.2020. <http://hdl.handle.net/10138/307536>