

## **Antwort**

### **der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Thomas Dietz, Martin Sichert,  
Dr. Christina Baum, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der AfD  
– Drucksache 21/3426 –**

### **Stereochemische Bewertung des ionisierbaren Lipids ALC-0315 als Hilfsstoff im COVID-19-Impfstoff Comirnaty (BNT162b2)**

#### Vorbemerkung der Fragesteller

Seit dem Contergan-Skandal ist die Bedeutung der Stereochemie für die Sicherheit von Arzneimitteln unumstritten. Chirale Verbindungen können in biologischen Systemen unterschiedliche pharmakologische, pharmakokinetische und toxikologische Eigenschaften aufweisen. Diese Erkenntnis ist seit Jahrzehnten fester Bestandteil der regulatorischen Bewertung von Wirk- und Hilfsstoffen und findet ihren Niederschlag unter anderem im Arzneimittelgesetz (AMG), in der EU-Verordnung (EG) Nummer 726/2004 sowie in den einschlägigen Leitlinien der International Council for Harmonisation (ICH), insbesondere ICH Q6A (Spezifikationen für neue Arzneistoffe), Q8 (Pharmazeutische Entwicklung) und M3 (Nicht-klinische Sicherheitsstudien).

Insbesondere bei neuartigen Hilfsstoffen, wie dem ionisierbaren Lipid ALC-0315 im COVID-19-Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) von BioNTech/Pfizer, ist eine isomerspezifische Bewertung essenziell, um potenzielle Risiken zu minimieren. ALC-0315 ist ein kationisches Lipid, das Lipid-Nanopartikel (LNPs) bildet, um die mRNA in Zellen zu transportieren. Es weist zwei stereogene Zentren auf, was zu einem Gemisch aus zwei Enantiomeren und einer meso-Form führt. Diese Stereoisomere stellen chemisch eigenständige Substanzen dar und können daher unterschiedliche biologische Wirkungen entfalten. Trotz der bedingten Zulassung des Impfstoffs im Jahr 2020 wurde die stereochemische Zusammensetzung offenbar nicht detailliert geprüft, was Fragen zur Vereinbarkeit mit regulatorischen Standards aufwirft.

Im Jahr 2025 veröffentlichte eine deutsch-japanische Forschergruppe um den Chemie-Nobelpreisträger Prof. Dr. Benjamin List eine Arbeit mit dem Titel „The Overlooked Stereoisomers of the Ionizable Lipid ALC-0315“ im Journal of the American Chemical Society (2025, 147, 28595). Darin wird erstmals die gezielte Synthese, Trennung und separate Untersuchung aller drei Stereoisomere von ALC-0315 beschrieben. Die Autoren berichten über signifikante Unterschiede in der Zelltoxizität der einzelnen Isomere und identifizieren das (S,S)-Isomer als deutlich verträglichste Variante. Zugleich empfehlen sie ausdrücklich, für therapeutische Anwendungen künftig ausschließlich dieses Isomer zu verwenden (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40745699/>).

Diese Studie basiert auf innovativen Synthese-Methoden und toxikologischen Tests *in vitro*, die zeigen, dass das Isomerenmisch in Comirnaty potenziell höhere Toxizitätsrisiken birgt als ein reines (S,S)-Isomer. Die Arbeit wurde am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung durchgeführt und hebt die Notwendigkeit isomerspezifischer Analysen in der Pharmazie hervor ([www.kofo.mpg.de/1033011/2025-08-01-alc-315](http://www.kofo.mpg.de/1033011/2025-08-01-alc-315)).

Vor dem Hintergrund dieser neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus Sicht der Fragesteller grundlegende Fragen zur Vereinbarkeit der ursprünglichen und fortgeltenden regulatorischen Bewertung von ALC-0315 mit den Anforderungen des AMG, der EU-Verordnung (EG) Nummer 726/2004 sowie der ICH-Guidelines. Dies gilt insbesondere, weil es sich um einen neuartigen Hilfsstoff handelt, der im Rahmen einer bedingten Zulassung in sehr großem Umfang eingesetzt wurde und dessen stereochemische Zusammensetzung offenkundig nicht isomerspezifisch bewertet wurde. Im Bundesinteresse an der Vermeidung von Gesundheitsrisiken und der Stärkung der Arzneimittelsicherheit ergibt sich das Fragerecht nach Auffassung der Fragesteller als notwendiges Instrument, um die Handhabung durch Behörden wie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu prüfen.

### Vorbemerkung der Bundesregierung

Die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe wurden in einem zentralen europäischen Zulassungsverfahren bewertet und auf dieser Grundlage wurden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen durch die Europäische Kommission erteilt. Wie bei allen zugelassenen Arzneimitteln wird auch die Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe im Rahmen der bestehenden Zulassung in der Europäischen Union (EU) von den zuständigen Behörden fortlaufend überwacht. Seit Dezember 2020 wurden in der EU und im Europäischen Wirtschaftsraum fast 1 Milliarde Dosen COVID-19-Impfstoffe verabreicht, so dass im Rahmen der Anwendung eine beispiellose Menge an Daten verfügbar ist, um die Sicherheit und Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe zu bestätigen ([www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/safety-covid-19-vaccines](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/safety-covid-19-vaccines)).

1. War der Bundesregierung bzw. waren den zuständigen Bundesbehörden (insbesondere dem Paul-Ehrlich-Institut – PEI) im Zeitpunkt der erstmaligen Zulassung von Comirnaty bekannt, dass das ionisierbare Lipid ALC-0315 aufgrund zweier stereogener Zentren als Gemisch aus zwei Enantiomeren und einer meso-Form vorliegt?
2. Wurde im Rahmen der Zulassung die stereochemische Zusammensetzung von ALC-0315 bewertet, inklusive Daten oder Spezifikationen in den CMC-Unterlagen (CMC = Chemistry, Manufacturing and Controls), wenn ja, welche analytischen Methoden (z. B. chirale Hochleistungsflüssigkeitschromatografie [HPLC], NMR-Spektroskopie [NMR = Kernspinresonanz]) und Grenzwerte wurden angesetzt (bitte detailliert darstellen), und wenn nein, wie erklärt sich aus Sicht des PEI die nach Auffassung der Fragesteller Vernachlässigung dieses grundlegenden Aspekts der Arzneimittelsicherheit, insbesondere im Lichte der langjährigen regulatorischen Bedeutung der Stereochemie?
3. Auf welche toxikologischen und pharmakologischen Daten stützte sich die Bewertung der Sicherheit von ALC-0315, und bezogen sich diese Daten ausschließlich auf das Isomerenmisch oder auf ein stereochemisch definiertes Einzelisomer?

4. Wurde, da die mRNA selbst ein hochgradig chirales Molekül ist, geprüft, ob zwischen der modifizierten mRNA und ALC-0315 stereoselektive Wechselwirkungen auftreten können, und können Unterschiede in der stereochemischen Zusammensetzung der ALC-0315-Chargen theoretisch zu unterschiedlichen Wirk- oder Nebenwirkungsprofilen führen?

Die Fragen 1 bis 4 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Nach Kenntnis der Bundesregierung wurden die eingereichten Unterlagen im Rahmen der wissenschaftlichen Bewertung der Zulassung entsprechend der geltenden Anforderungen unter anderem an die Qualität von Impfstoffen überprüft. Es wird auf die öffentlichen Bewertungsberichte und Dokumente verwiesen, die die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlicht hat ([www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty)). Nach Informationen des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) war das Vorliegen eines Enantiomergemisches von ALC-0315 zum Zeitpunkt der Zulassung bekannt. Untersuchungen von ALC-0315 sind Bestandteil der Zulassungsunterlagen und waren somit Bestandteil des Bewertungsprozesses, darunter stereochemische Untersuchungen zu den chiralen Zentren von ALC-0315 im Rahmen der Hilfsstoffcharakterisierung. Die toxikologische und pharmakologische Untersuchung des BNT162-Impfstoffes wurde mit dem Fertigarzneimittel durchgeführt, das heißt mit dem Isomergemisch.

5. Hat sich die Bundesregierung zu der im Jahr 2025 veröffentlichten JACS-Studie (JACS = Journal of the American Chemical Society), die signifikante Unterschiede in der Zelltoxizität der einzelnen Stereoisomere von ALC-0315 beschreibt und das (S,S)-Isomer als deutlich verträglicher identifiziert, eine eigene Auffassung erarbeitet, und wenn ja, wie lautet diese?

Insgesamt zeigt die in Rede stehende Studie von De et al. nach Einschätzung des PEI mögliche Effizienzunterschiede, Membraninteraktionsunterschiede und spricht von zukünftigem Optimierungspotential von Lipidnanopartikel (LNP)-Formulierungen. Sie zeigt danach jedoch keine neuen Toxizitätsprofile bei klinisch relevanten Dosen. Nach Einschätzung des PEI lässt die zitierte Studie zum jetzigen Zeitpunkt keine abschließende Schlussfolgerung zu möglichen nachteiligen Konsequenzen für die Immunantwort oder die Sicherheit bei Verwendung bestimmter ALC-0315-Isomere zu.

6. Inwiefern unterscheidet sich nach Kenntnis der Bundesregierung die stereochemische Bewertung von Hilfsstoffen im beschleunigten oder bedingten Zulassungsverfahren von derjenigen im regulären Zulassungsverfahren, und sieht die Bundesregierung vor dem Hintergrund der neuen Erkenntnisse einen Nachbewertungsbedarf hinsichtlich der Sicherheit von ALC-0315 gemäß § 5 AMG?

Die inhaltliche Bewertung von Hilfsstoffen unterscheidet sich im beschleunigten Zulassungsverfahren nicht von einem regulären Zulassungsverfahren und unterliegt denselben Bewertungsstandards.

Es ergeben sich nach Einschätzung des PEI keine Hinweise auf neue Risiken bei zugelassener Zusammensetzung und Dosierung. Ein bedenkliches Arzneimittel im Sinne des § 5 des Arzneimittelgesetzes (AMG) liegt danach nicht vor.

7. Welche regulatorischen Möglichkeiten bestehen nach Auffassung der Bundesregierung, Hersteller künftig zu verpflichten, bei chiralen Hilfsstoffen mit mehreren Stereozentren definierte Einzelisomere anstelle von Isomerengemischen einzusetzen?

Die Bundesregierung verweist auf die arzneimittelrechtlichen Regelungen zur Zulassung von Arzneimitteln. Gemäß Artikel 16 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels nach Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen den Stand von Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen und gegebenenfalls die notwendigen Änderungen vorzunehmen, um die Herstellung und Kontrolle des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen.

Nach Einschätzung des PEI gibt es derzeit keine klaren Anhaltspunkte, dass Einzelisomere grundsätzlich die bessere Alternative darstellen. Die erwähnte Publikation legt keine Daten vor, wie sich LNPs mit einem Isomerengemisch im Vergleich zu den einzelnen Isomeren verhalten würden.

Im Übrigen wird auf die Antworten auf Frage 6 verwiesen.

8. Wurden oder werden seitens der Bundesregierung, des PEI oder anderer zuständiger Behörden des Bundes Gespräche mit dem Hersteller BioNTech/Pfizer über eine mögliche Umstellung auf ein einzelnes, stereochemisch definiertes Isomer von ALC-0315 (z. B. das (S,S)-Isomer) geführt oder beabsichtigt, und wenn ja, mit welchem Ergebnis?

Der Bundesregierung liegen keine Erkenntnisse über etwaige Gespräche zur Umstellung bei der Zusammensetzung von LNPs vor. Da es sich bei dem in Rede stehenden Impfstoff um ein zentral zugelassenes Arzneimittel handelt, findet die entsprechende Kommunikation über die EMA in Abstimmung mit den zuständigen berichterstattenden nationalen Behörden der Mitgliedstaaten statt.

9. Hat das PEI Daten zu potenziellen Langzeitrisiken der Stereoisomere von ALC-0315 gesammelt, und wie werden diese in der Post-Marketing-Überwachung berücksichtigt?

Das PEI ist für die kontinuierliche Erfassung und Bewertung von Meldungen mit Verdacht auf Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen aus Deutschland zuständig.

Unter Verweis auf die Antwort zu den Fragen 1 bis 4 können auf Basis der dem PEI gemeldeten Verdachtsfälle zum COVID-19-Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) keine Stereoisomer-assoziierten Langzeitrisiken abgeleitet werden.

10. Wird die Bundesregierung die vollständigen CMC-Unterlagen zu ALC-0315 (einschließlich stereochemischer Daten) der Öffentlichkeit zugänglich machen?

Die Bundesregierung hat kein Verfügungsrecht über die im Rahmen der Zulassung eingereichten Unterlagen. Verfahrensführende Stelle ist die EMA.

11. Wird das PEI eine öffentliche Stellungnahme zu den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen abgeben, und welche Schlussfolgerungen zieht die Bundesregierung aus dem Fall ALC-0315 für zukünftige Zulassungsverfahren neuartiger Impfstoffe und Arzneimittel im Hinblick auf die Anforderungen an stereochemische Reinheit, Transparenz und isomerspezifische Sicherheitsprüfungen?

Das PEI prüft die Veröffentlichung einer wissenschaftlichen Stellungnahme zu identifizierten Limitationen der Publikation von De et al..

Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 7 verwiesen.





