

Grenzwerte, Benchmark Dose-Konzept

Workshop – Expositions- und Risikoabschätzungen im Bereich menschliche Gesundheit

Dr. Klaus Schneider

FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH

Freiburg

www.fobig.de

4.11.2021, Berlin

Inhalt

- Prinzipien der Grenzwertableitung
- Zeitextrapolation
- Interspeziesextrapolation
- Intraspeziesextrapolation
- Point of Departure: NOAEL versus benchmark dose
- Unsicherheit und probabilistische Verfahren
- Take home

Grenz- und Richtwerte in verschiedenen Regelungsbereichen

- REACH: Derived no effect level (DNEL)
 - PPP: Acceptable Operator Exposure Levels (AOEL)
 - Biozidprodukte-Verordnung: Acceptable Exposure Levels (AEL)
 - Lebensmittel: Acceptable daily intake (ADI), tolerable daily intake (TDI)
 - Kosmetika: Margin of safety-Konzept
-
- **Allgemeine Definition: bei Einhaltung der Werte sind keine negativen gesundheitlichen Wirkungen zu befürchten**

HBGV: health-based guidance value

Warum sieht dann manchmal das Ergebnis verschiedener Organisationen zur gleichen Substanz sehr unterschiedlich aus?

Prinzipien von HBGV

■ $HBGV = \frac{\textit{Point of departure (POD)}}{AF_1 * AF_2 * AF_3 + \dots}$

■ AF_1 : Zeitextrapolation

■ AF_2 : Interspeziesextrapolation

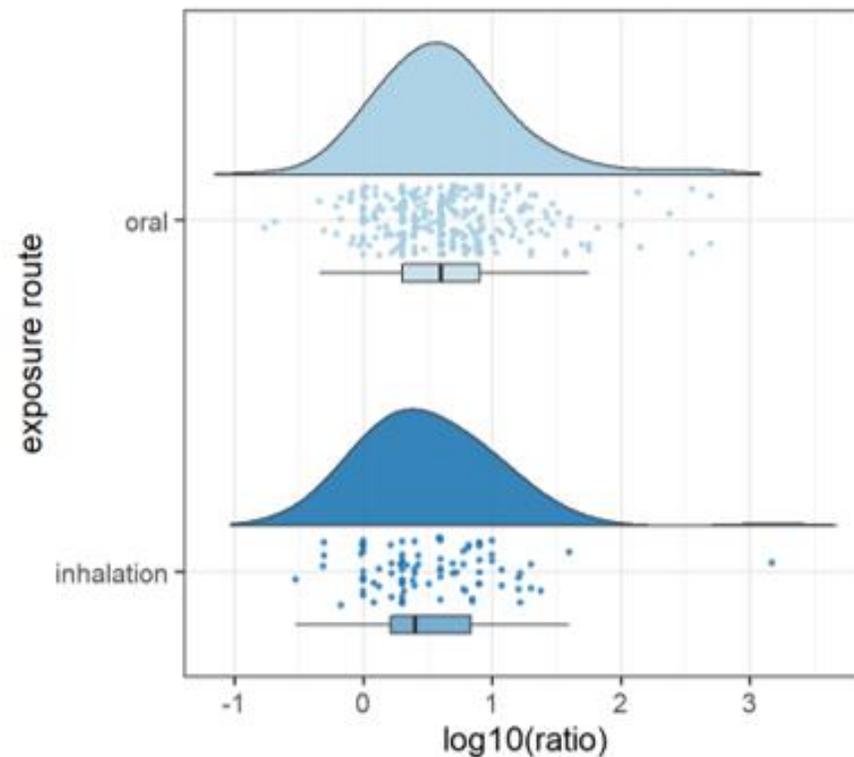
■ AF_3 : Intraspeziesextrapolation (innerartliche Variabilität in der Empfindlichkeit)

Prinzipien von HBGV

<p>HBGV ist NOAEL zu empfindlichem Endpunkt in einer großen Humanstudie einschließlich empfindlicher Personen</p>	<p>Geringe Unsicherheit, aber Nicht prospektiv Wenig Substanzen mit genügend Daten</p>	<p>Beispiel Cadmium Nephrotoxizität, EFSA, 2009 Cadmium in food - Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain - 2009 - EFSA Journal - Wiley Online Library</p>
<p>HBGV abgeleitet mit chemical-specific adjustment factors (CSAF)</p>	<p>Geringe Unsicherheit, aber Hoher Aufwand Wenig Substanzen mit genügend Daten</p>	<p>Bhat, V. S., et al. (2017). Critical Reviews in Toxicology 47(9): 729-749 WHO (2005): http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf</p>
<p>HBGV abgeleitet mit empirisch begründeten Extrapolationsfaktoren</p>	<p>Höhere Unsicherheit, aber wissenschaftlich begründet Anwendbar auf alle Substanzen</p>	<p>Vermeire, T., et al. (1999). Critical Reviews in Toxicology 29(5): 439-490. BAuA-Projekt F2437: https://www.baua.de/DE/Aufgaben/Forschung/Forschungsprojekte/f2437.html</p>
<p>HBGV abgeleitet mit arbiträr gewählten Unsicherheitsfaktoren</p>	<p>Hohe Unsicherheit Wissenschaftlich nicht begründet Anwendbar auf alle Substanzen</p>	<p>WHO (2009). Environmental Health Criteria 240, Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, IPCS International Programme on Chemical Safety;</p>

Zeitextrapolation: empirische Verteilungen

- Auswertung NTP-Studien (BAuA-Projekt F2437): subakute versus chronische NOAEL



Route	Mean	SD	Median	75%	95%	n
oral	15.75	59.52	4.00	8.00	37.50	305
inhalation	21.54	156.83	2.50	6.83	18.33	91

Interspeziesextrapolation - zwei Konzepte (1): WHO

■ WHO, EHC 240, Chapter 5

Table 5.1. Values for default uncertainty subfactors that can be replaced by CSAFs to derive composite uncertainty factors

Source of uncertainty	Default subfactor		
	Toxicokinetics	Toxicodynamics	Combined
Interspecies variation	4.0	2.5	10
Human interindividual variation	3.16	3.16	10

Source: IPCS (2005)

- **Toxikokinetische Variabilität:** bei gleicher äußerer Exposition unterschiedliche innere Exposition
- **Toxikodynamische Variabilität:** bei gleicher innerer Exposition unterschiedliche Wirkungsstärke

Interspeziesextrapolation - zwei Konzepte (2): allometrisches Scaling

- **Parameter x (z. B. Toxizität) = $a * bw^y$**
- Volumina und Gewichte (Organgewichte, Verteilungsvolumen) korrelieren mit $y = 1$
- Physiologische Größen, die mit Zeit oder Geschwindigkeit zu tun haben (z.B. Atemminutenvolumen, hepatische oder renale Clearance) und die Toxizität korrelieren mit einem Exponenten $y = 0,75$
- → Scaling nach kalorischem Grundumsatz (caloric demand, metabolic rate)
- Kleinere Spezies erscheinen weniger empfindlich, wenn die Dosis in mg/kg KG gemessen wird
- Kein Unterschied bei Vergleich der Luftkonzentrationen (mg/m^3) oder Exposition im Futter (ppm)

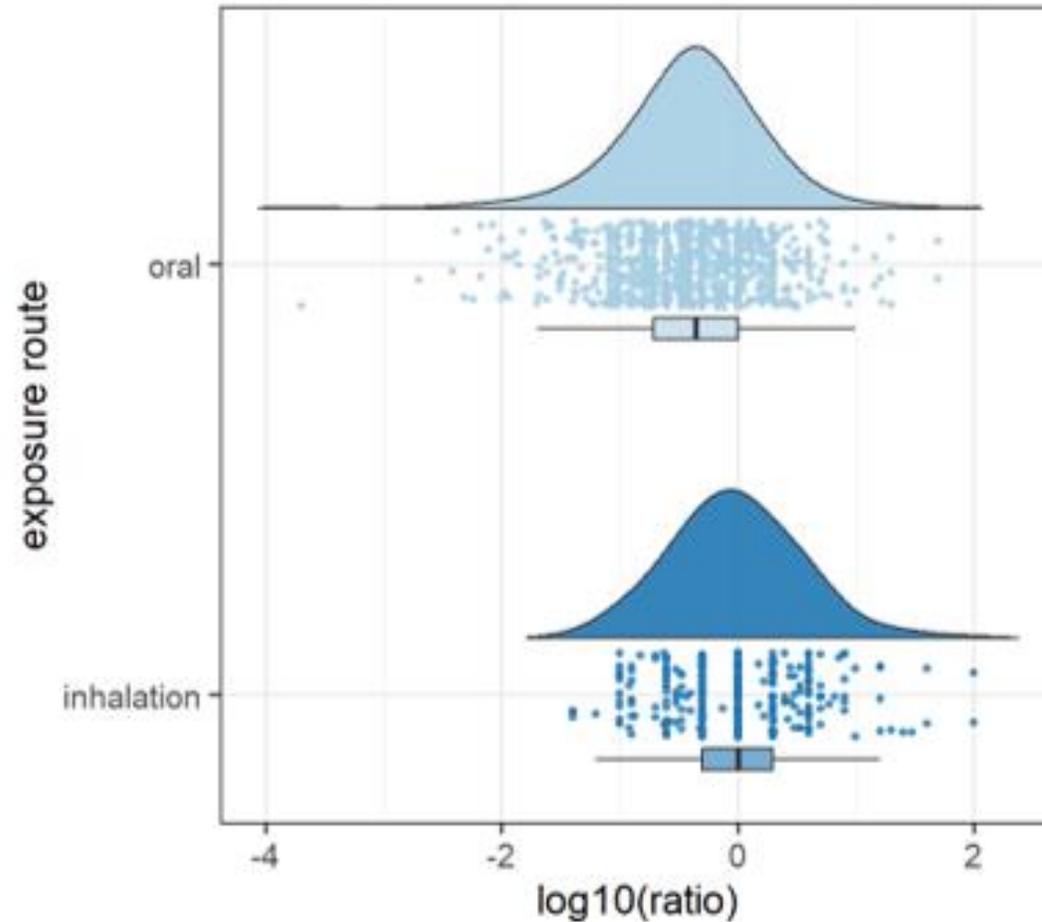
Interspeziesextrapolation - zwei Konzepte (2): allometrisches Scaling

Table R. 8-3 Allometric **scaling factors for different species as compared to humans^a**

Species	Body weight (kg)	AS factor ^b
Rat	0.250	4
Mouse	0.03	7
Hamster	0.11	5
Guinea pig	0.8	3
Rabbit	2	2.4
Monkey	4	2
Dog	18	1.4

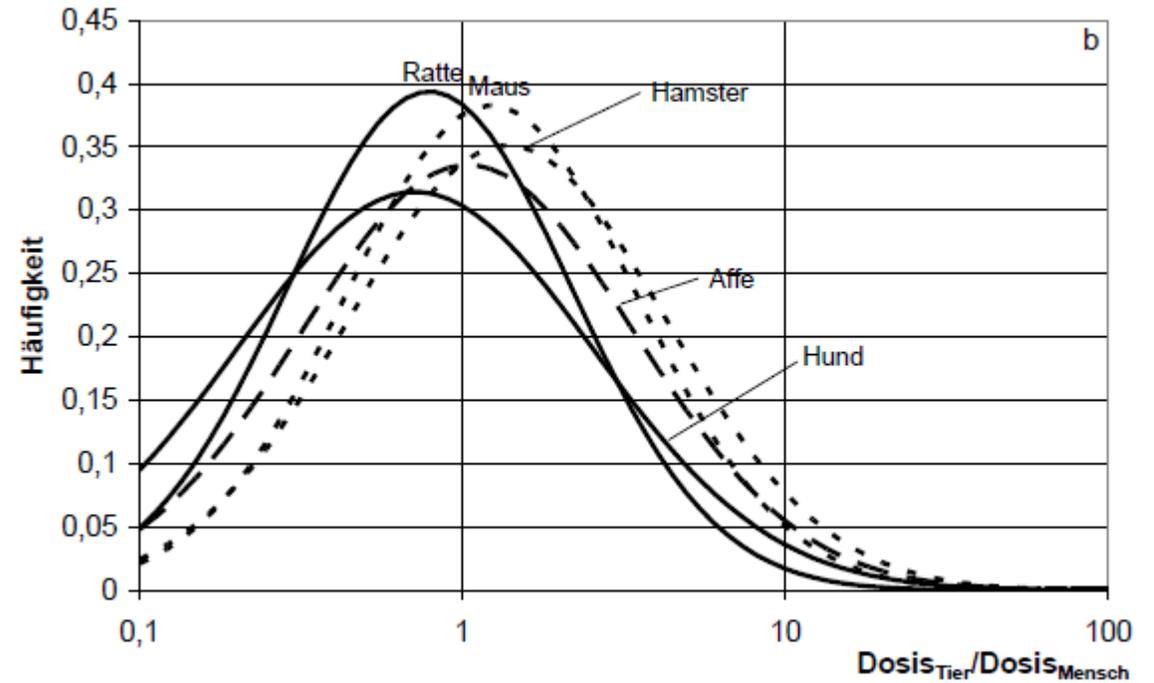
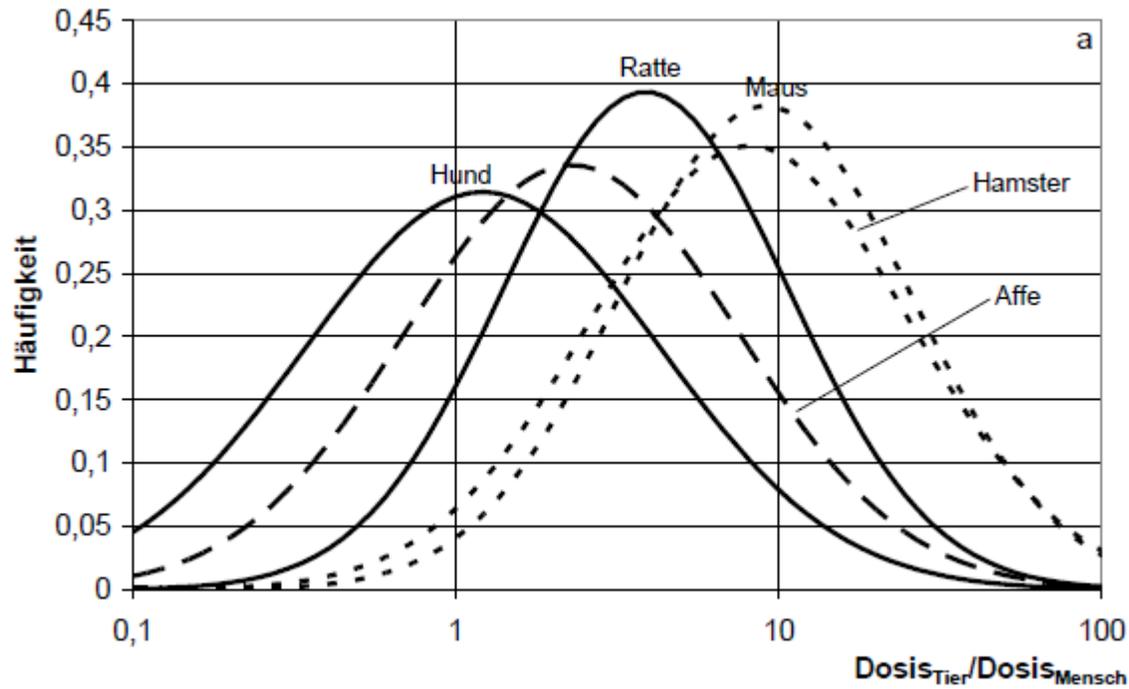
- a) assuming the human body weight is 70 kg
- b) not applicable when setting an inhalation DNEL based on an inhalation animal study (see [APPENDIX R. 8-2](#))

Interspeziesextrapolation - zwei Konzepte (2): allometrisches Scaling



BAuA-Projekt F2437: Auswertung von NTP-Studien
Verteilung zum Vergleich NOAELs Ratte zu Maus

Beispiel: empirische Daten zu Speziesunterschieden (Schneider et al. 2004)



- **a:** Verhältnisse äquitoxischer Dosen von Zytostatika: Dosis Mensch/Dosis Tier
- **b:** Verteilungen nach Korrektur durch Scaling nach kalor. Grundumsatz,

Interspeziesextrapolation - zwei Konzepte (1): WHO

■ WHO, EHC 240, Chapter 5

Table 5.1. Values for default uncertainty subfactors that can be replaced by CSAFs to derive composite uncertainty factors

Source of uncertainty	Default subfactor		
	Toxicokinetics	Toxicodynamics	Combined
Interspecies variation	4.0	2.5	10
Human interindividual variation	3.16	3.16	10

Source: IPCS (2005)

Interspeziesextrapolation - Biozidprodukte

Guidance on BPR: Volume III Parts B+C
Version 4.0 December 2017

■ Page 64

Interspecies extrapolation

The use of animal data for toxicological risk assessment brings the question of how to extrapolate experimentally observed kinetics to human subjects or populations. The ability to compare data from animals and from humans will enable defining chemical-specific interspecies extrapolation factors to replace the default values. One option is the extrapolation based on different body sizes, which calculates the allometric factors. The most complex procedure for inter-species extrapolation is collecting different data and using these in the physiologically-based kinetic modelling.

Allometric scaling is a commonly employed extrapolation approach. It is based on the principle that biological diversity is largely explained by body size (Schneider *et al.*, 2004). Allometric scaling captures the correlations of physiological parameters or **TK** with body size. More precisely, allometric equations relate the quantity of interest (e.g. a tissue dose) to a power function of body mass fitted across species:

$$Y = a \cdot BM^b$$

- Y ... quantity of interest
- a ... species-independent scaling coefficient¹⁰,
- BM ... body mass
- b ... allometric exponent

■ Page 181

In the absence of sufficient chemical-specific data a default 100-fold **AE** is applied to the relevant **NOAEL** for **AEL** derivation in the first tier of risk characterisation (see Figure 6. The basis for this approach is a 10-fold factor for inter-species variation and a 10-fold factor for intra-species variation. Variability is governed by toxicokinetic as well as toxicodynamics factors.¹⁶

■ https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/biocides_guidance_human_health_ra_iii_part_bc_en.pdf/30d53d7d-9723-7db4-357a-ca68739f5094

Intraspeziesextrapolation

- Schlechte empirische Datenlage
- Viele Einflussfaktoren:
 - Alter,
 - Krankheit,
 - genetische Faktoren (Polymorphismen bezgl. fremdstoffmetabolisierender Enzyme)
 - ...
- Bislang nur arbiträre Faktoren verwendet:
 - 10 für die allgemeine Bevölkerung (bei WHO 3,2 (TK) x 3,2 (TD))
 - 5 für Arbeiter/innen

Empirische Daten zur Intraspeziesextrapolation

■ Hattis et al. <http://www2.clarku.edu/faculty/dhattis>

■ Renwick and Dorne

- Renwick, A.G., Dorne, J.L., Walton, K. (2001). Pathway-related factors: The potential for human data to improve the scientific basis of risk assessment. *Human and Ecological Risk Assessment* 7, 165-180.
- Dorne, J.L.C.M., Walton, K., Renwick, A.G. (2005). Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. *Food and Chemical Toxicology* 43, 203-216.

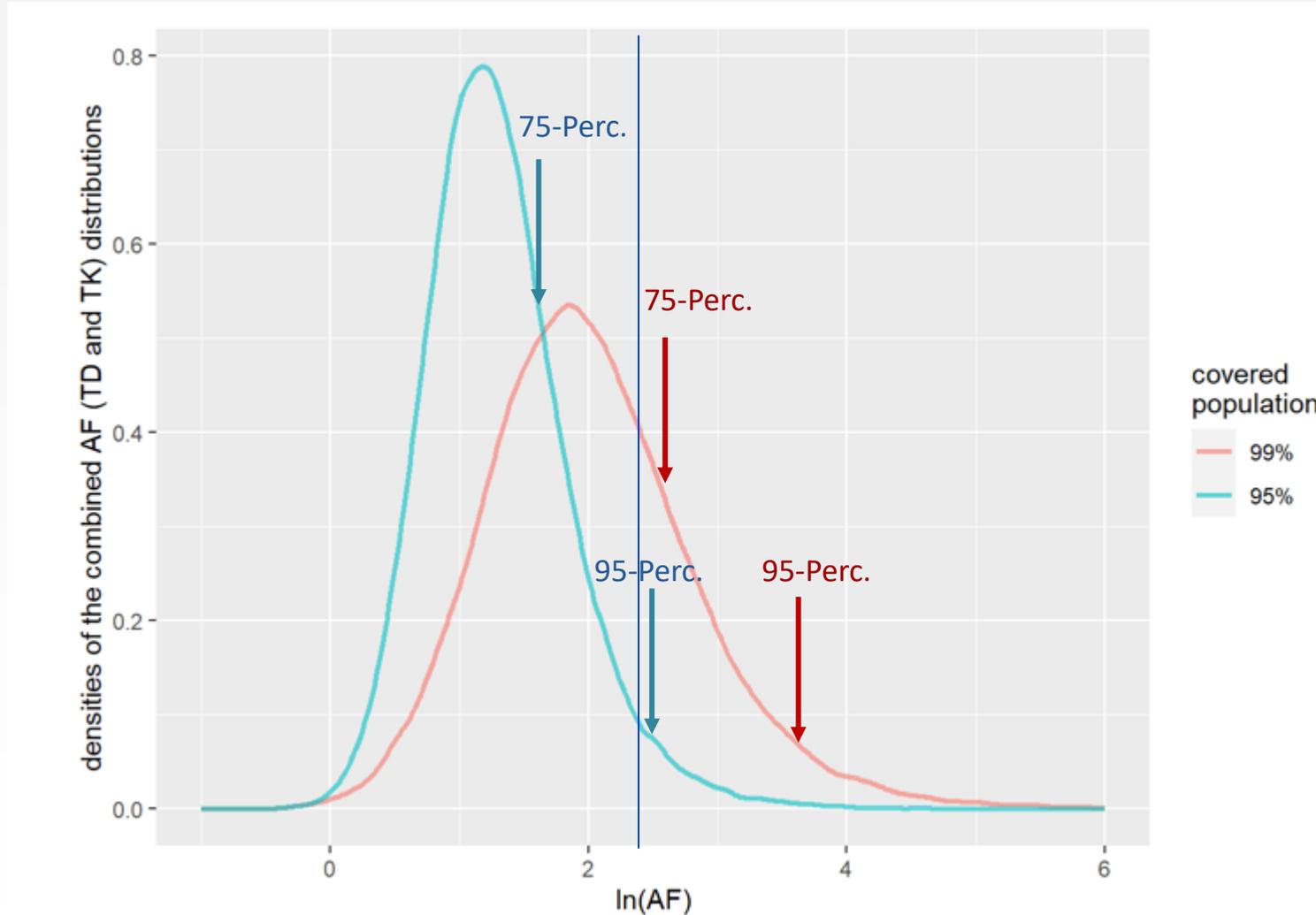
■ WHO 2014: Probabilistisches Modell mit Daten von Hattis

- WHO, World Health Organization. (2014). Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterization. IPCS Harmonization Project Document 11, WHO, Geneva, Switzerland. <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj11.pdf>.

Intraspeziesextrapolation: Datenauswertung F2437

- Toxikokinetikstudien beim Menschen: Unterschiede in AUC oder Cmax bei gleicher Dosis
- Toxikodynamik: Verteilung auf Basis der Daten von Abdo et al. (2015):
 - 179 Substanzen in vitro getestet in permanenten Lymphoblastoid-Zelllinien von 1086 Donoren (Individuen, die unterschiedliche Populationen auf 5 Kontinenten repräsentieren)
 - Für jede Substanz: In vitro-Zytotoxizität als EC10 dargestellt als Verhältnis zwischen mittlerer (Median) und hoher Empfindlichkeit (1- oder 5-Perzentil)
- Zwei Parameter müssen bestimmt werden:
- → welcher Prozentsatz der Bevölkerung soll geschützt werden?
- → mit welcher Wahrscheinlichkeit?

Intraspeziesextrapolation: Datenauswertung F2437

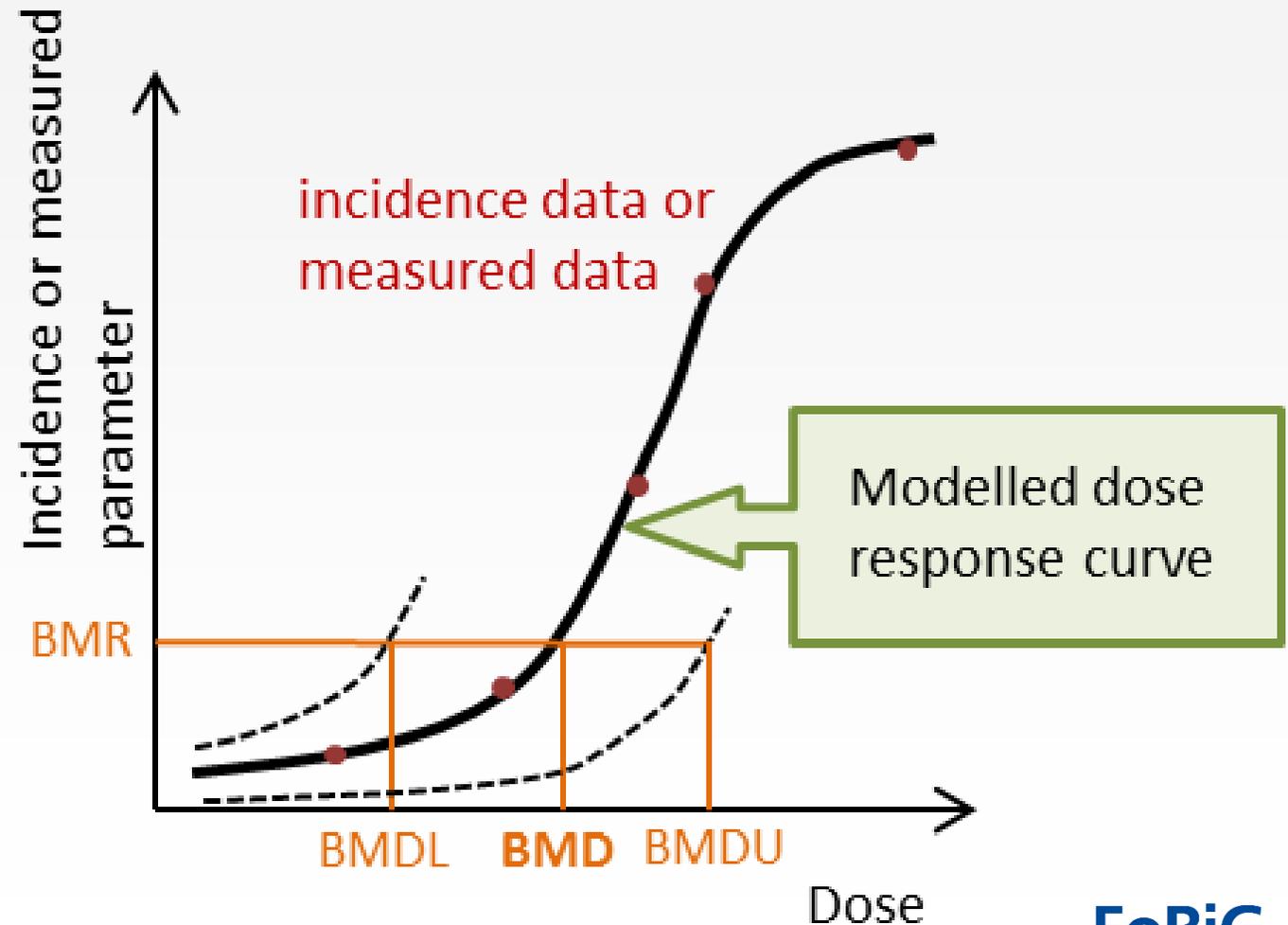


Point of departure: NOAEL

- NOAEL: niedrigste Dosis ohne signifikante Effekte
- Probleme/Nachteile:
 - Wert wird numerisch bestimmt durch die gewählte Dosis
 - Je schlechter der Versuch (Anzahl Tiere, Messungengenauigkeit), desto höher der NOAEL
 - Die Dosis-Wirkungsdaten oberhalb des NOAEL werden ignoriert
 - Die Art der Daten findet keine Berücksichtigung
 - Es gibt keine empirische Begründung für eine Extrapolation LOAEL – NAEL

Point of departure: Benchmark dose

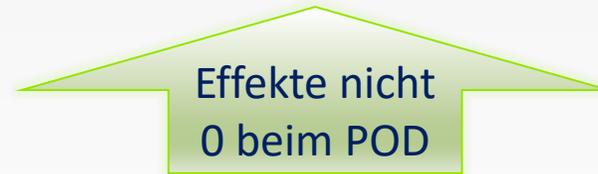
- BMD: Benchmark dose
 - BMDL: lower bound (5%) of BMD
 - BMDU: upper bound (5%) of BMD
 - BMR: benchmark response
-
- Anpassung mathematischer Modelle an die D-W-Daten im Beobachtungsbereich
 - Modelle haben keine biologische Aussage



Point of departure: Benchmark dose

■ Unterschiedliche Arten von Daten:

- Quantale Daten: Inzidenzen: x von y Tieren in der Gruppe
 - Benchmark response: üblicherweise 10% (beobachtbarer Bereich)



- Kontinuierliche Daten: auf kontinuierlicher Skala gemessene Parameter
 - Z.B. Körpergewicht (BMR üblicherweise 10% Reduktion gegenüber Kontrolle)
 - Z. B. Blutdruck (BMR = Adversitätsgrenze, z.B. systol. Blutdruck >140 mg Hg)

Point of departure: Benchmark dose

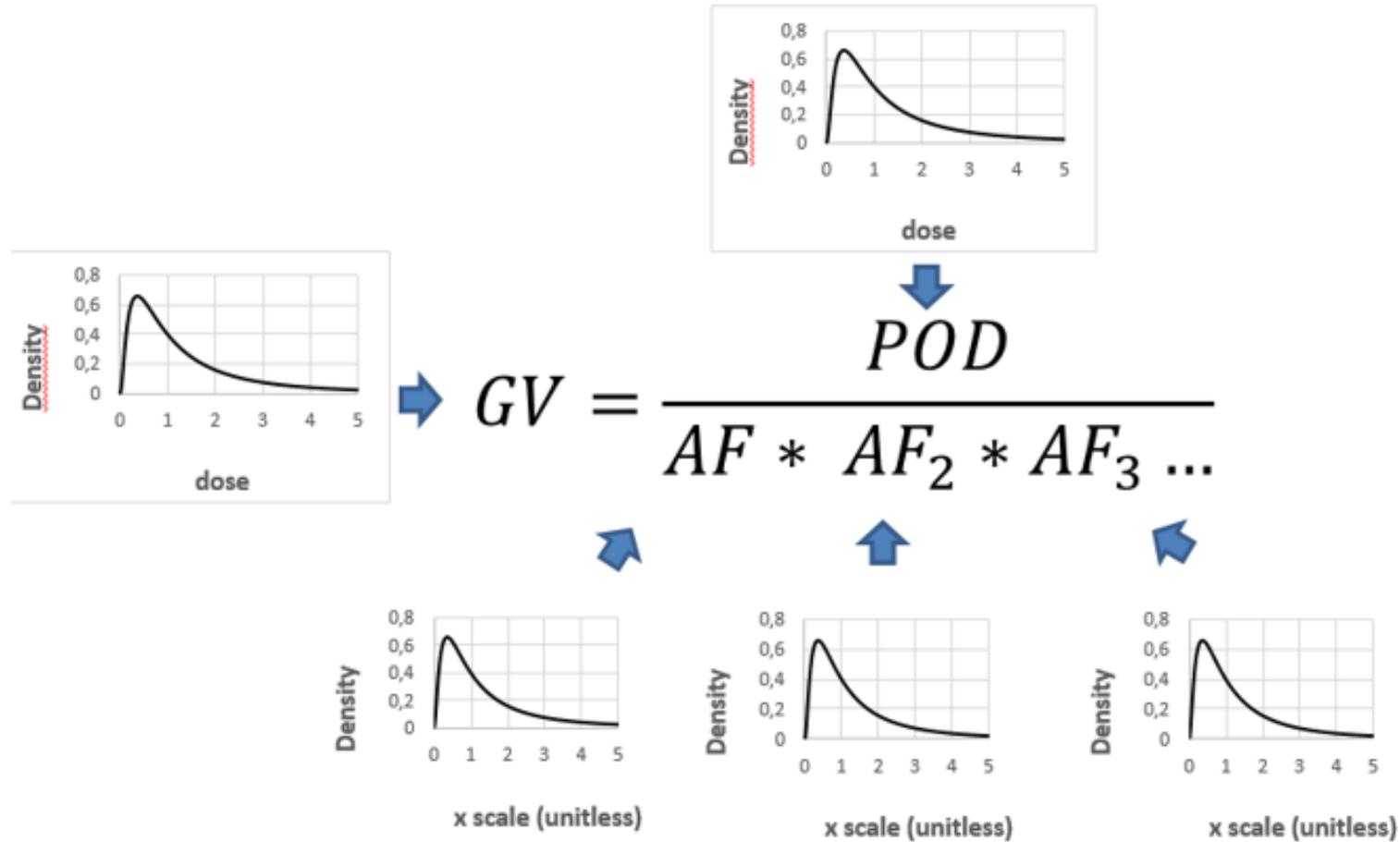
■ **Verwendete Tools:**

- PROAST (<https://proastweb.rivm.nl/>)
- bzw. EFSA-Version davon (<https://r4eu.efsa.europa.eu/>)

- BMDS der US EPA (<https://www.epa.gov/bmds>)

- Bevorzugte POD ist die BMDL, da diese die Unsicherheit der BMD mit beschreibt und berücksichtigt
- Model averaging-Verfahren: keine Auswahl eines bestimmten Modells mehr notwendig

Probabilistische Verfahren



Take home

- HBGV: Signalisieren Abwesenheit gesundheitlicher Effekte
- Ableitung: Point of departure dividiert durch Extrapolationsfaktoren
- Empirische Begründung von Extrapolationsfaktoren ist möglich, auch – durch neue Auswertungen – zur Intraspeziesextrapolation
- Allometrisches Scaling ist exakter als generischer Faktor 10 für Interspeziesextr.
- Point of departure: BMD(L) bevorzugt gegenüber NOAEL
- Detaillierte Betrachtung erfordert Aussagen zum Schutzniveau: welcher Anteil der Zielpopulation soll mit welcher Wahrscheinlichkeit geschützt werden?
- Schwieriger zu kommunizieren, als: alles ist sicher!

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

