

GT Advanced Course

"Moderne Ansätze in der Risikoabschätzung: Weight of Evidence, Unsicherheitsanalyse und –quantifizierung“

---

# Sicherheitsfaktoren im regulatorischen Kontext: Status quo und Anpassungen an neue Entwicklungen

Annette Bitsch, Chemikaliensicherheit und Toxikologie, Fraunhofer ITEM

# Unsicherheiten und Sicherheitsfaktoren

EFSA und ECHA

## Unsicherheiten:

„Alle Arten von Beschränkungen in Bezug auf das Wissens, das dem Bewerter zum Zeitpunkt der Bewertung und innerhalb der für die Bewertung verfügbaren Zeit und Ressourcen zur Verfügung steht“

qualitativ ↔ quantitativ

## Sicherheitsfaktoren:

„... sind numerische Werte.

Sicherheitsfaktoren werden verwendet, um die Unterschiede zwischen den experimentellen Daten und der menschlichen Situation zu berücksichtigen, wobei die Unsicherheiten im Extrapolationsverfahren und im verfügbaren Datensatz berücksichtigt werden.“



EFSA Scientific Committee, Benford D, Halldorsson et al. 2018. Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments. EFSA Journal 2018;16(1):5123, 39  
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5123>



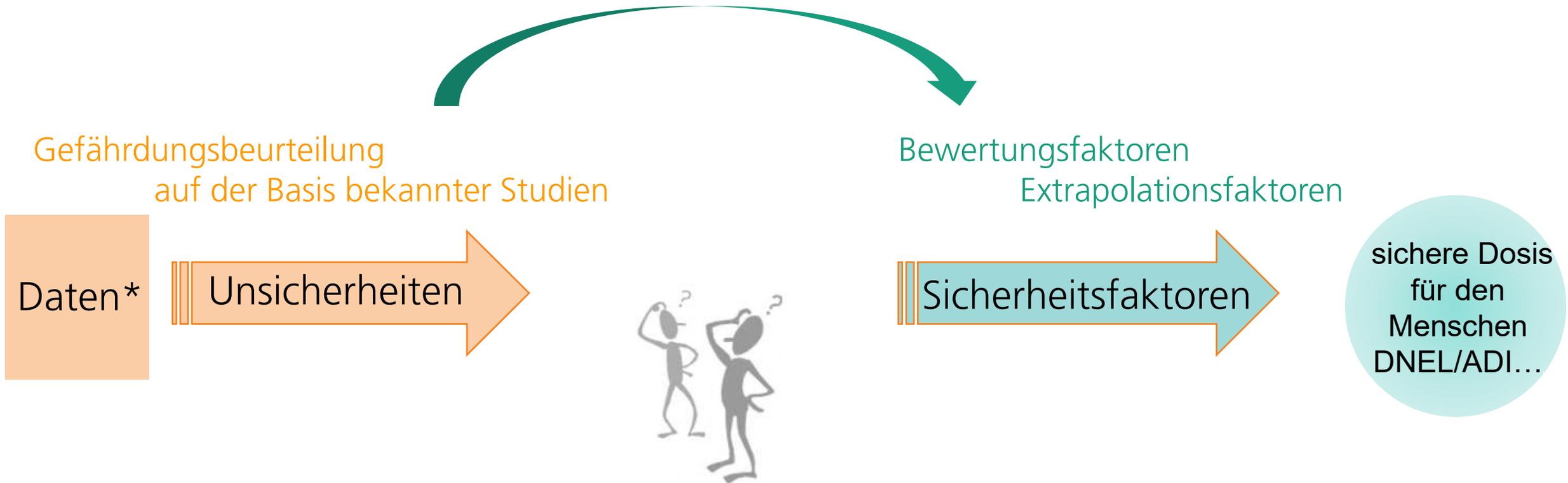
Guidance on information requirements and chemical safety assessment  
Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health  
ECHA-2010-G-19-EN

# Unsicherheiten und Sicherheitsfaktoren



# Sicherheitsfaktoren für die Ableitung einer sicheren Dosis

Zulassungsprozesse, Arbeitsplatzgrenzwerte etc



\* aktuell hauptsächlich (noch) tierexperimentelle Daten

# Wofür werden Sicherheitsfaktoren benötigt

---

... um Unterschiede zwischen den Daten zur Wirkungsabschätzung und der realen Situation des Menschen abzudecken.... -> es geht hier nur um die Wirkungsdaten

... dabei soll die Variabilität und Unsicherheit innerhalb und zwischen den Arten berücksichtigt werden....

... Ausgangspunkt ist in der Regel ein NOAEL oder ein BMDL...

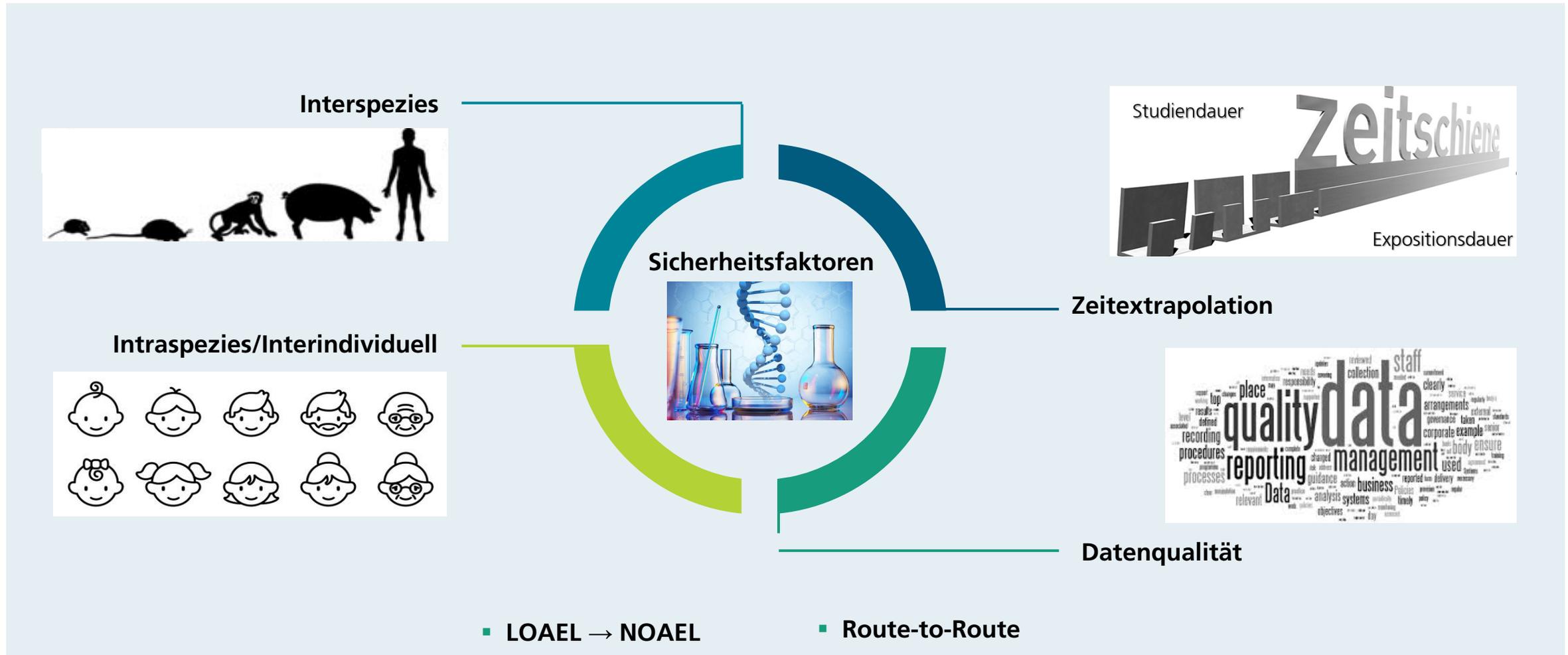
... der NOAEL ist nicht sehr genau in Bezug auf den Grad der Übereinstimmung mit dem (unbekannten) wahren NAEL für den Menschen....

... der BMDL repräsentiert die Dosis-Wirkungs-Beziehung besser ... ist unabhängig von Abständen zwischen den Dosisstufen... nutzt den Probenumfangs besser und motiviert zu besseren Studiendesign

**Achtung: im ersten Schritt wird immer von einer „äußeren Exposition“ ausgegangen nicht von der Konzentration am Zielorgan!**

# Sicherheitsfaktoren zur Ableitung eines "Grenzwertes"

Extrapolation von Daten zur Wirkungsabschätzung zur realen Situation im Menschen



# Inter- und Intraspeziesfaktoren

## Toxikokinetik

stoffspezifischer Faktor (CSAF)  
 Oder  
 Spezies- und Pfad-spezifischer  
 Unsicherheitsfaktor  
 Oder  
 „Default“  
**4**

stoffspezifischer Faktor (CSAF)  
 Oder  
 Pfad-spezifischer  
 Unsicherheitsfaktor  
 Oder  
 „Default“  
**3,16**

## Toxikodynamik

stoffspezifischer Faktor (CSAF)  
 Oder  
 Spezies- und Prozess-spezifischer  
 Unsicherheitsfaktor  
 Oder  
 „Default“  
**2,5**

stoffspezifischer Faktor (CSAF)  
 Oder  
 Prozess-spezifischer  
 Unsicherheitsfaktor  
 Oder  
 „Default“  
**3,16**

## Interspezies

## Intraspezies

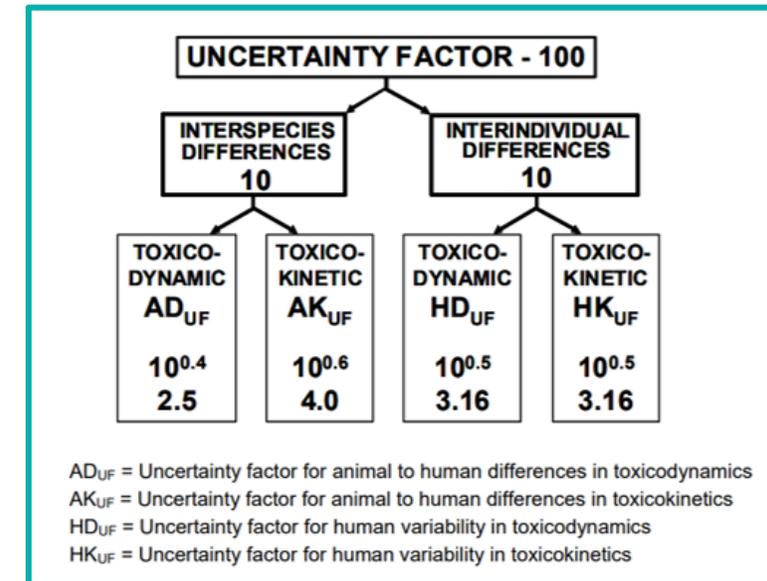


Abbildung angepasst nach WHO: IPCS 170 1994):

Abbildung angepasst nach: Dorne & Renwick (2005) The Refinement of Uncertainty/Safety Factors in Risk Assessment by the Incorporation of Data on Toxicokinetic Variability in Humans. TOXICOLOGICAL SCIENCES 86(1), 20–26 (2005)doi:10.1093/toxsci/kfi160

# Interspezies Extrapolation

## Allometrische Skalierung

### Standardverfahren bei Fehlen von stoffspezifischen Daten:

- allometrische Skalierung und
- Verwendung eines Zusatzfaktors von 2,5  
-> mehrfach in der Literatur diskutiert

### Achtung bei:

- dermalen Studien (Absorption Ratte/Mensch)
- inhalativen Studien (Lungenarchitektur und Aufnahme -> HEC)
- akuten Effekten (Metabolismus involviert?)

Spezies	Körpergewicht (kg)	Metabolisierung AF
Ratte	0,250	4
Maus	0.03	7
Hamster	0,11	5
Meerschweinchen	0,8	3
Kaninchen	2	2,4
Hund	18	1,4

Bezugspunkt 70 kg Mensch  
nicht ohne weiteres auf Inhalation übertragbar

**Daten basieren auf:** Schneider, J. Oltmanns, M. Hassauer, (2004) Allometric principles for interspecies extrapolation in toxicological risk assessment—empirical investigations, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 39, pp 334-347 <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.03.001>.

Annahme: toxikologisch relevante Wirkungen werden von der Grundumsatzrate bestimmt

# Interspezies Vergleich

## Publikationen zu Datenauswertungen

### Limitation der Auswertungen:

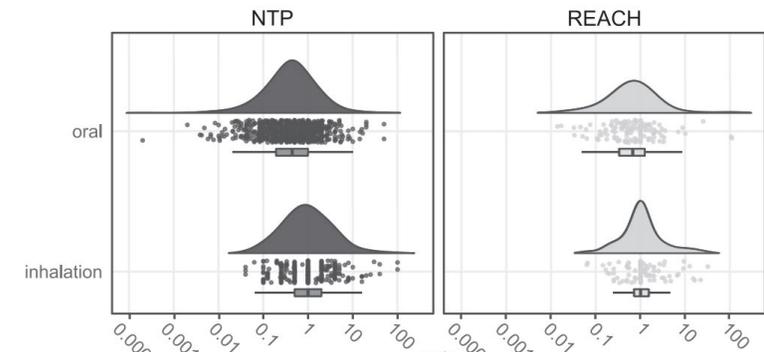
### Datendichte hoch speziell für Nager

**TABLE 4** Summary statistics of distributions of the ratios of dose descriptors for interspecies extrapolation, separated by exposure route

Source	Study pairs	Route	GM (95% CI)	GSD	5th perc.	Median (50%)	75th perc.	95th perc.	n
NTP	Rat/mouse	Oral	0.40 (0.37–0.44)	3.78	0.04	0.44	1.00	2.97	927
NTP	Rat/mouse	Inhalation	0.96 (0.84–1.10)	3.61	0.12	1.00	2.00	8.00	333
REACH	Rat/mouse	Oral	0.66 (0.52–0.83)	3.85	0.06	0.67	1.27	3.39	135
REACH	Rat/mouse	Inhalation	1.09 (0.88–1.34)	2.98	0.20	1.00	1.56	9.28	105
REACH	Dog/rat	Oral	0.68 (0.48–0.98)	4.71	0.07	0.66	1.50	5.54	72
REACH	Dog/rat	Inhalation	0.82 <sup>a</sup>	3.77	0.19	0.70	1.76	6.02	7

Abbreviations: CI, confidence interval; GM, geometric mean; NTP, National Toxicology Program; REACH, Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals.

Source	Allometry applied	Reference value	Species	Route	Number	GM	GSD	95th
Vermeire et al., 1999	Yes	NOAEL	Mouse/rat	Oral	67 substances	2.4	5.7	42.2
			Mouse/rat	Inhalation	21 substances	3.1	7.8	91.8
			Rat/dog	Oral	63 substances	0.5	5.1	6.6
			Mouse /dog	Oral	40 substances	1.3	6.1	24.9
Rennen et al., 2001	Yes	NOAEL	Mouse/rat	Oral	78 substances	1.9	4.4	21
			Mouse/rat	Inhalation	19 substances	1.5	3.5	11
			Rat/dog	Oral	71 substances	0.8	4.6	9
			Mouse /dog	Oral	20 substances	1.2	3.7	10
Vermeire et al., 2001	Yes	NOAEL	Mouse, rat, dog	Oral/Inhalation	184 ratios	1.0	4.5	11.9
Schneider et al., 2002; BAuA2005	Yes	(MTD, LD10, TDL)/ MTD	(Mouse, hamster, rat, monkey)/ human	Parenteral	183 ratios (63 substances)	1.0	3.2	6.7
Bokkers and Slob 2007	No	NOAEL	Mouse/rat	Oral	135 ratios	1.9	3.1	12.0
				Oral	135 ratios	1.9	2.0	5.7
RepDose	No	NOEC	Mouse/rat	Oral*/Inhalation	160 ratios (108 substances)	1.0	2.9	5.1
	No	NOEL	Mouse/rat	Gavage	78 ratios	1.6	2.5	7.2
	Yes	NOEL	Mouse/rat	Gavage	(56 substances)	1.0	2.5	4.1



**FIGURE 3** Distribution of ratios for the interspecies comparison of rats with mice obtained with NTP and REACH data, separated by exposure route. NTP, National Toxicology Program; REACH, Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals

Abbildungen und Tabelle aus: Dilger, M. et al. (2022) Distributions for time, interspecies and intraspecies extrapolation for deriving occupational exposure limits. J Appl Toxicol. 2022;42:898–912. doi.org/10.1002/jat.4305

Tabelle gemäß: Escher SE et al. (2013) Interspecies extrapolation based on the RepDose database--a probabilistic approach. Toxicol Lett. 2013 Apr 12;218(2):159-65. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.01.027

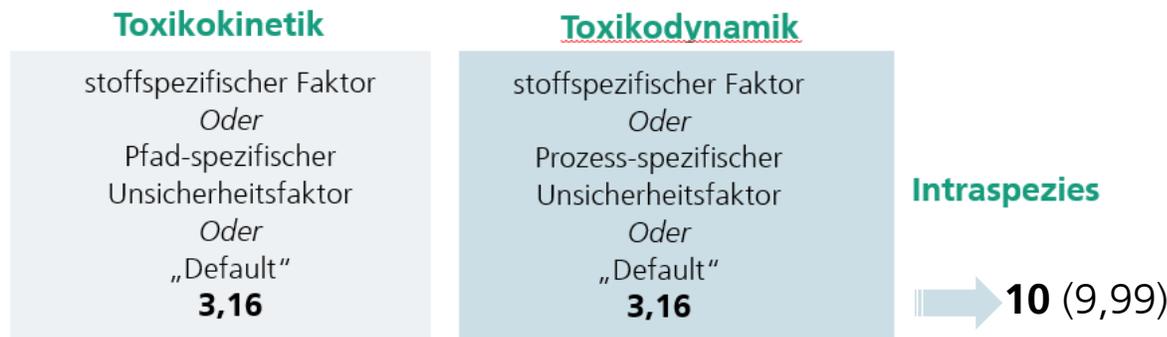
# Intraspezies Extrapolation

Interindividuelle Unterschiede, empfindliche Subpopulationen

Menschen sind aufgrund einer Vielzahl biologischer Faktoren unterschiedlich empfindlich

- genetischer Polymorphismus
- Alter
- Geschlecht
- Gesundheitszustand/ Ernährungszustand
- etc

Die Intraspezies-Variation ist beim Menschen größer als bei einer „inbred“ Versuchstierpopulation



Faktor 10 dennoch ausreichend  
Höhere Sicherheitsfaktoren ggf  
in speziellen Fällen für Kinder  
(z.B. für Stoffe mit entwicklungstoxischem Potential)

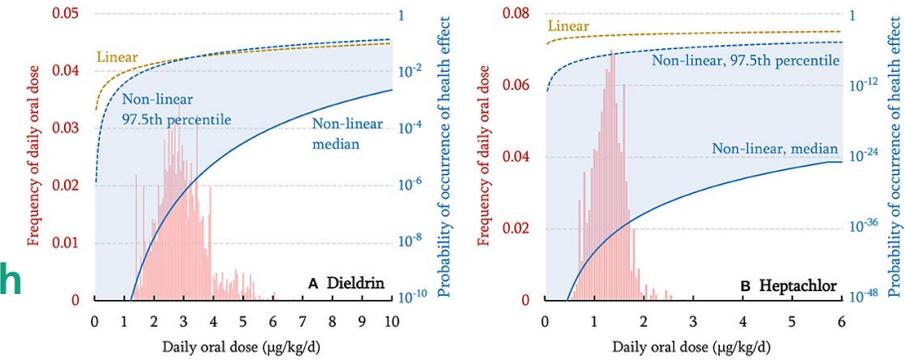
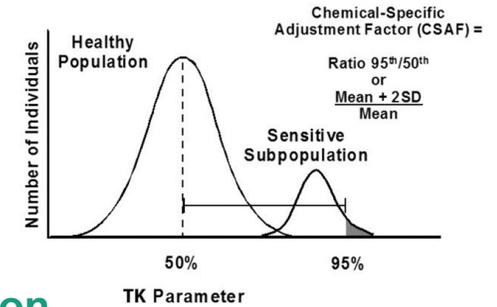


Abbildung aus L. Li & D. Li ( 2021 doi.org/10.3389/frsus.2021.648138

## Bimodal Population



# Zeitextrapolation

Exposition im Versuch  
Arbeitnehmer

6 Stunden pro Tag  
8 Stunden pro Tag

Menschen über die Umwelt

24 Stunden pro Tag

→ Korrekturfaktor für einen NOAEL 0,75  
→ Korrekturfaktor für einen NOAEL 0,25

## Zwei Ebenen der Zeitextrapolation

1. Applikationsschema im Versuchsaufbau → tägliche Exposition des Menschen (Arbeitsplatz/durch die Umwelt)
2. Studiendauer → Langzeitbelastung

### Abweichungen:

- Verlängerung der Expositionsdauer beeinträchtigt die Häufigkeit oder den Schweregrad nicht
- Hinweise auf mögliche schwere chronische Wirkungen oder Substanzakkumulation

→ **Einige Kenntnis über Wirkmechanismen oder Langzeiteffekte vorhanden**

Zeitextrapolation	Bewertungsfaktor
sub-chronic to chronic	2
sub-acute to chronic	6
sub-acute to sub-chronic	3

sub-chronic - 90 Tage Studie; sub-acute - 28 Tage Studie; chronic - 1,5 - 2 Jahres Studie (für Nager)

# Zeitextrapolation

## Ausgewählte Datenauswertungen in der Literatur

Dilger et al. 2022						Batke et al. 2011														
NTP						REACH						Repdose (status 2011) - inhalation studies			Repdose (status 2011) - oral studies					
Studienpaare	GM	GSD	Median	95% Perzentile	n	GM	GSD	Median	95% Perzentile	n	GM	GSD	Median	95% Perzentile	n	GM	GSD	Median	95% Perzentile	n
sa/c -- 6	4,11	3,4	4	30,31	396	2,49	5,22	2,95	33,50	68	2,50	3,10	3,30	16,10	15	4,10	3,90	2,80	23,50	33
ss/sc -- 3	1,60	2,69	1,33	7,98	390	1,28	3,48	1,03	10,00	478	2,10	4,00	1,40	20,50	23	2,40	5,10	2,00	19,40	53
sc/c -- 2	1,93	3,04	2,67	18,94	1218	2,02	3,55	2	15,53	144	2,00	3,30	1,00	14,30	46	1,50	3,20	1,70	6,70	111
											2,40	3,10	1,70	15,40	18	2,00	4,90	2,80	22,20	49
											1,90	4,30	3,30	20,90	31	2,50	5,20	1,90	20,70	78
											1,60	3,80	1,50	14,40	101	1,50	4,00	1,80	8,90	236

Dilger, M. et al. (2022) Distributions for time, interspecies and intraspecies extrapolation for deriving occupational exposure limits. J Appl Toxicol. 2022;42:898–912. doi.org/10.1002/jat.4305

Batke M, et al. (2011) Evaluation of time extrapolation factors based on the database RepDose. Toxicol Lett. 2011 Aug 28;205(2):122-9. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1030

# Datenqualität / Dosis-Wirkungsdaten

## Studienqualität im Allgemeinen

## Tierzahlen, Statistik, Dosisabstände etc

## Dosis-Wirkungs-Daten:

- Dosisabstände in den Studien
- Steigung der Dosis-Wirkungskurve zu steil oder zu flach (Unsicherheiten in statistischen Abweichungen)
- Schwere des Effekts (sehr schwere Effekte können auch auf ein steile Dosis-Wirkungskurve hinweisen)
- Extrapolation aus dem LOAEL auf den NAEL notwendig -> Bewertungsfaktor zwischen 3 (als Minimum/Mehrheit der Fälle) und 10 (als Maximum/Ausnahmefälle)

## “KLIMISCH SCORE”

Score	Description	Details
1	Reliable without restriction	i.e. studies or data from the literature generated according to internationally accepted testing guidelines or based on a specific (national) guideline or all parameters are comparable to guideline method studies preferably performed according to GLP
2	Reliable with restriction	i.e. studies or data from the literature, reports in which parameter/methods do not totally comply with a guideline sufficient to accept the data or investigations are described which cannot be subsumed under a guideline, but which are well documented and scientifically acceptable
3	Not reliable	i.e. studies or data from the literature/reports showing interferences between the method and the test substance or in which organisms/test systems are not relevant in relation to the exposure or method is not acceptable and/or documentation is insufficient
4	Not assignable	i.e. data from the literature, which do not give sufficient experimental details (short abstracts or secondary literature)

# Weitere Themen für die Risikobewertung

**Bewertung lokaler Effekte** unabhängig vom Grundumsatz -> keine allometrische Skalierung  
Berücksichtigung des Mechanismus  
Unterscheidung zwischen lokalen Wirkungen auf Haut, Augen oder Magen-Darm-Trakt und auf Atemwege in Bezug auf die Kinetik und Dynamik  
Gewebestoffwechsel -> CSF oder 2,5 als Standardfaktor für verbleibende Unsicherheiten

**qualitative Risikobeschreibung** Respiratorische Sensibilisierung, Sensibilisierung der Haut – als TIER1, akute Toxizität wird für Stoffe CLP akute Tox 1 und 2 oder STOT SE 1

**DNEL** für akute Toxizität abzuleiten aus sub-lethalen Effektkonzentrationen

**DNEL versus DMEL** non-threshold mutagen oder non-threshold carcinogen  
-> DNEL und DMEL sollten abgeleitet werden

**Route- to Route Extrapolation** erfordert Korrekturen für Kinetik und Metabolismus -> schwierig zu quantifizieren,  
-> nur Unterschiede durch Absorption in den systemischen Kreislauf  
-> stoffspezifische Daten erwünscht statt Defaults

# Sicherheitsfaktoren REACH

...und ihre Anwendung auf die richtige Ausgangsbasis

**Gesamt-Extrapolationsfaktor wird durch einfache Multiplikation der einzelnen Extrapolationsfaktoren erhalten**

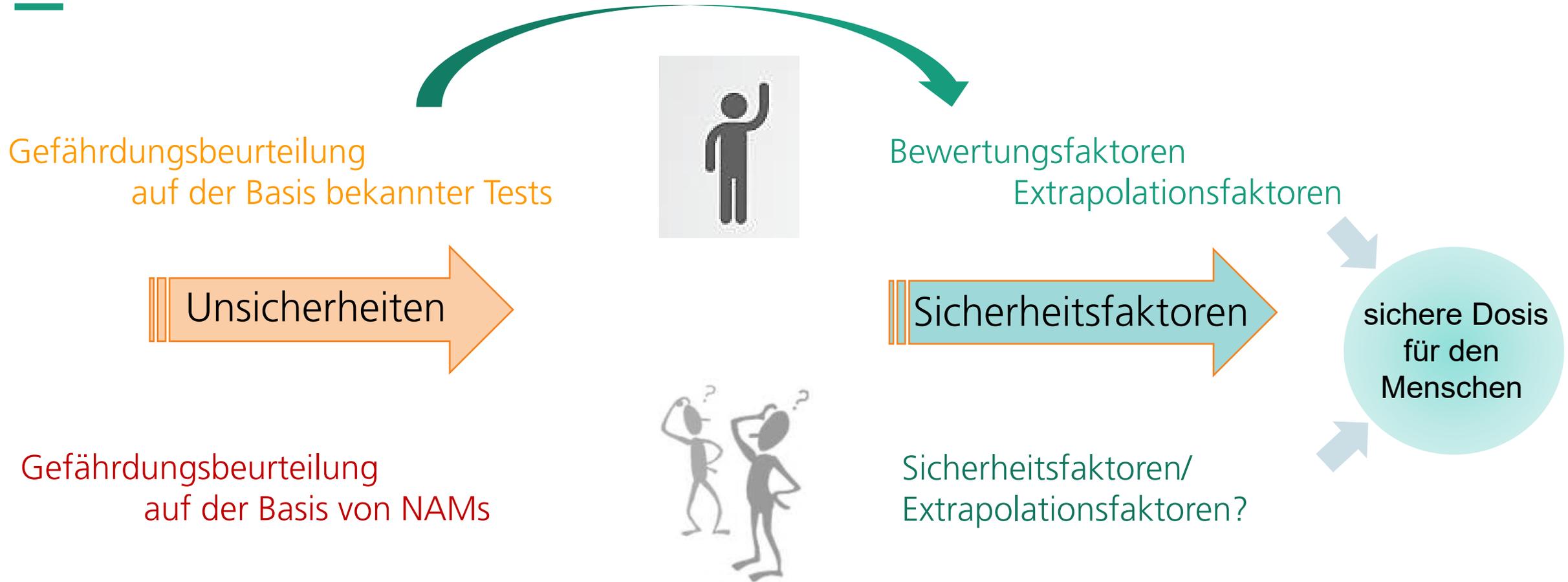
$$\text{Endpoint-specific DNEL} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{AF}_1 \times \text{AF}_2 \times \dots \times \text{AF}_n} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{Overall AF}}$$

- <sup>a</sup> AS = factor for allometric scaling (see [Table R. 8-3](#))
- <sup>b</sup> Caution should be taken when the starting point is an inhalation or diet study
- <sup>c</sup> Not always covering for very young children; see text for deviations from default
- <sup>d</sup> See text for deviations from default
- <sup>e</sup> Special consideration needed on a case-by-case basis
- <sup>f</sup> for effects on skin, eye and GI tract via simple destruction of membranes
- <sup>g</sup> for effects on skin, eye and GI tract via local metabolism; for effects on respiratory tract
- <sup>h</sup> for effects on respiratory tract.

ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health ECHA-2010-G-19-EN

Assessment factor – accounting for differences in:		Default value systemic effects	Default value local effects
Interspecies	- correction for differences in metabolic rate per body weight	AS <sup>a, b</sup>	–
	- remaining differences	2.5	1 <sup>f</sup> 2.5 <sup>g</sup>
Intraspecies	- worker	5	5
	- general population	10 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>
Exposure duration	- subacute to sub-chronic	3	3 <sup>h</sup>
	- sub-chronic to chronic	2	2 <sup>h</sup>
	- subacute to chronic	6	6 <sup>h</sup>
Dose-response	- issues related to reliability of the dose-response, incl. LOAEL/NAEL extrapolation and severity of effect	1 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
Quality of whole database	- issues related to completeness and consistency of the available data	1 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
	- issues related to reliability of the alternative data	1 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>

# Unsicherheiten und Sicherheitsfaktoren



# Was ist schon In ECHA Richtlinien enthalten ?

## Allgemein:

„Besondere Aufmerksamkeit sollte auch alternativen Daten gewidmet werden, z. B. In-vitro-Daten, (Q)SAR, Querschnittswerte oder chemische Kategorien. Die Verwendung alternativer Daten wird im Rahmen von REACH gefördert ..... Die Verwendung dieser Daten in quantitativer Form (sofern dies überhaupt möglich ist) kann jedoch mit einer gewissen zusätzlichen Unsicherheit im abgeleiteten Dosisdeskriptor verbunden sein“

## Verwendung von PBPK-Modellen:

„Eine Möglichkeit, zu stoffspezifischen Beurteilungsfaktoren zu gelangen, ist die Verwendung von physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modellen...Die Hauptanwendung von PBPK-Modellen besteht in der Vorhersage der Zielgewebedosis der Ausgangssubstanz oder ihres reaktiven Metaboliten. ...bessere Grundlage für den Bezug zu den beobachteten toxischen Wirkungen als die externe oder verabreichte Expositionskonzentration der Ausgangssubstanz..... Die Vorhersage der Zielgewebedosis nach verschiedenen Expositionsszenarien, -wegen, -dosen und -arten kann dazu beitragen, die mit herkömmlichen Extrapolationsansätzen verbundene Unsicherheit zu verringern“

# NAMs und Next Generation Risk Assessment

## Herausforderungen und Chancen

### Chancen:

- Integration von tierversuchsfreien Ansätzen – humanbasierte Modelle
- mechanistisches Verständnis
- Darstellung von individueller Variabilität

### Herausforderungen:

- Robustheit /Reproduzierbarkeit
- Sensitivity /Specificity/ Predictivity
- Relevanz für AO
- Datenintegration
- Unsicherheitenanalyse
- Datenumfang

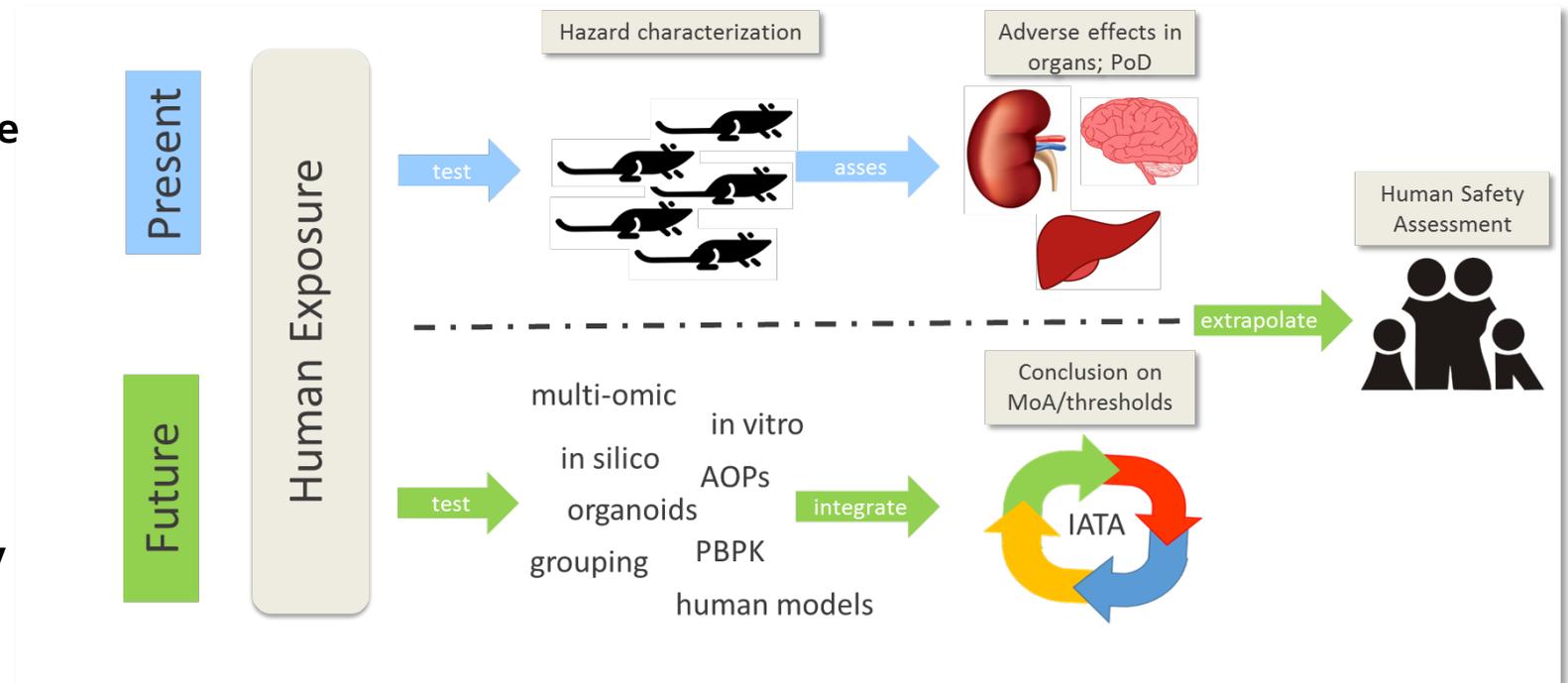


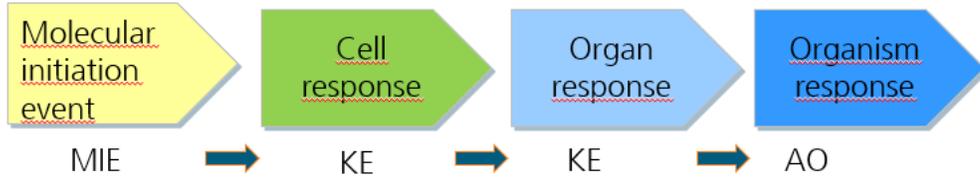
Abbildung aus:

Sylvia E. Escher, Falko Partosch, Sebastian Konzok, Paul Jennings, Mirjam Luijten, Anne Kienhuis, Victoria de Leeuw, Rosmarie Reuss, Katrina-Magdalena Lindemann, Susanne Hougaard Bennekou (2022) Development of a Roadmap for Action on New Approach Methodologies in Risk Assessment. Volume 19, Issue 6; 7341E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2022.EN-7341>

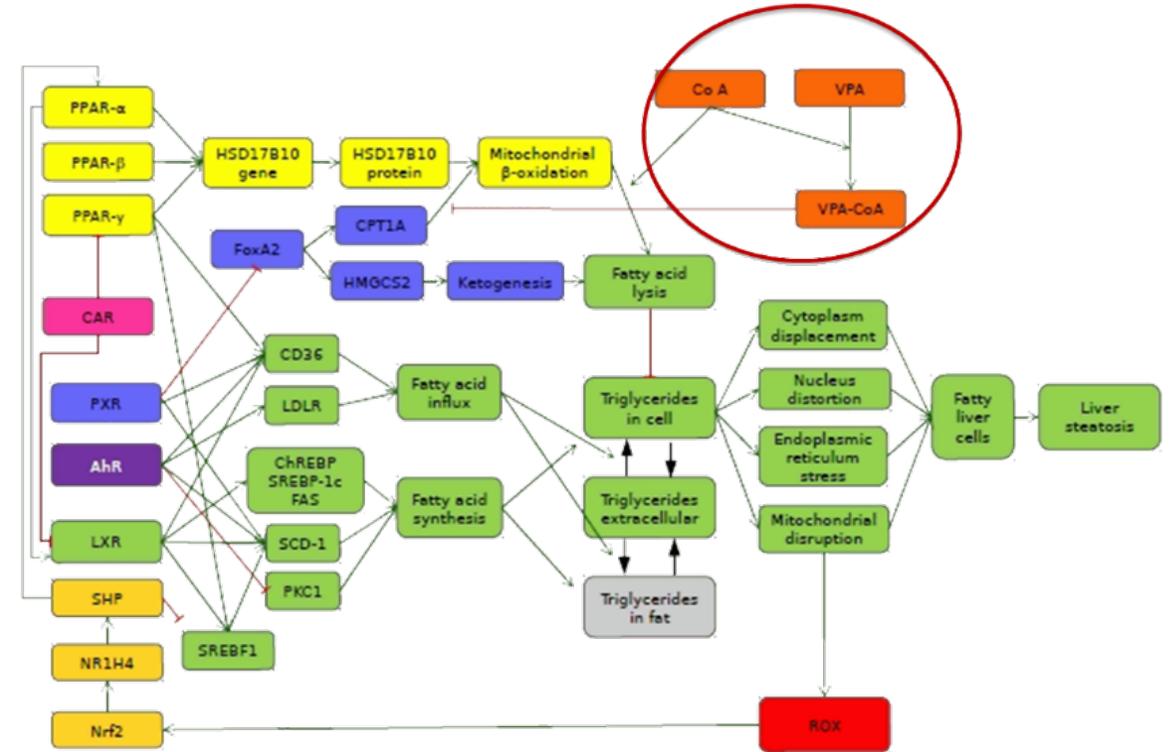
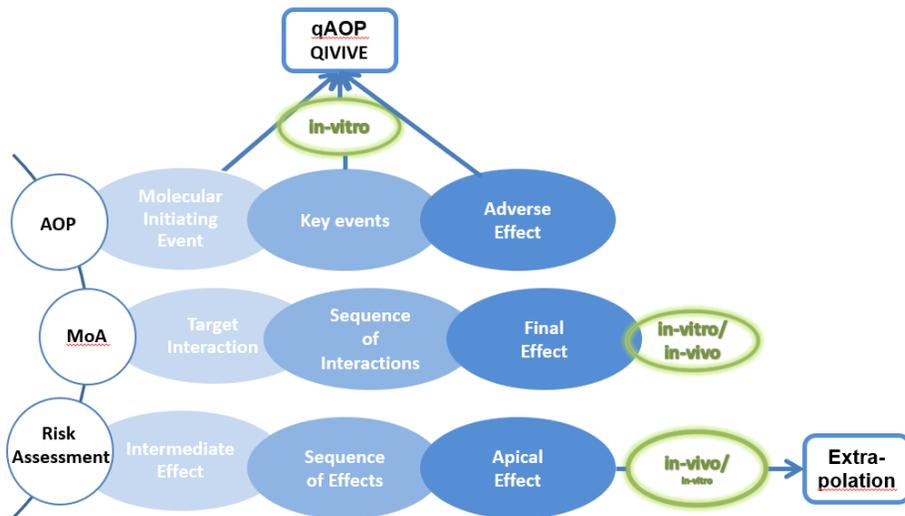
# Das AOP-Konzept

(frühe) Biomarker für die Risikobewertung?

## Adverse Outcome Pathways



## Lineare Darstellung der ursprünglichen Konzepts



Frederic Bois: Poster at EUToxRisk General Assembly

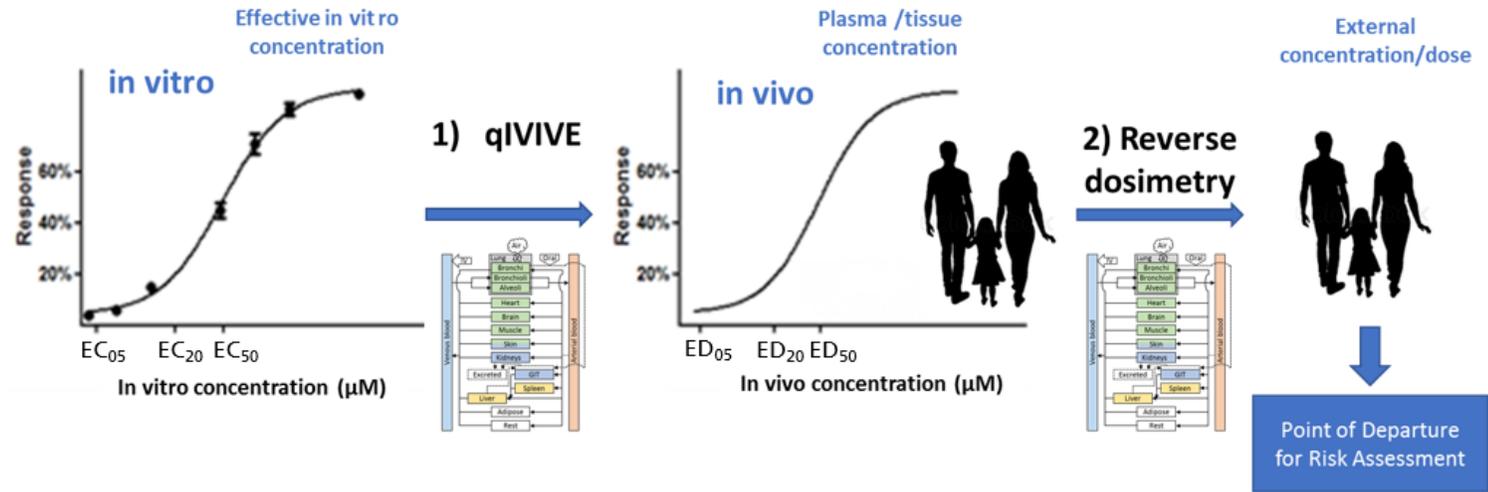
## Typisches AOP-Netz (für Lebersteatose)

Einbindung in eine Risikobewertung –  
Überleitung zum Vortrag von M. Batke

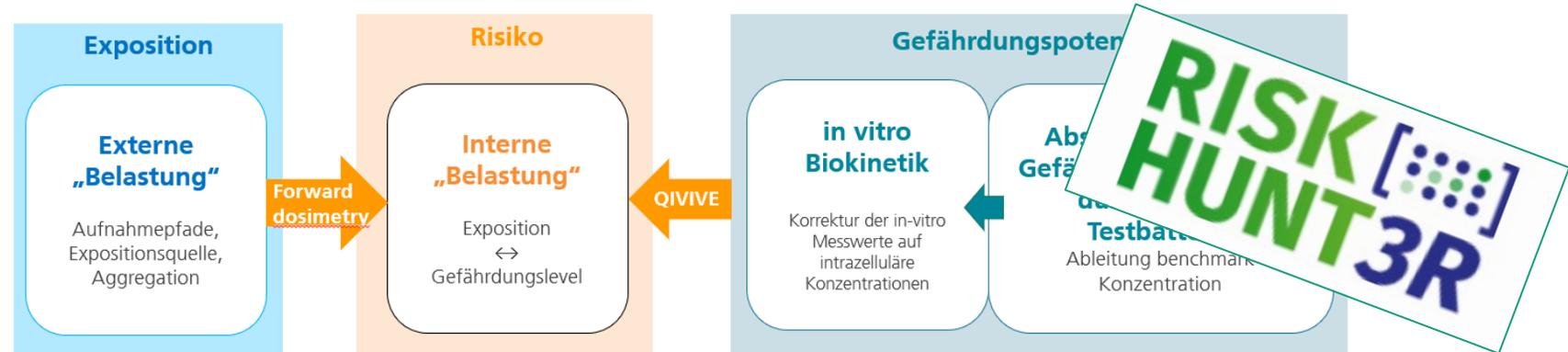
# Beitrag von PBK und Dosimetrie zu NGRA

## PBK benötigt für:

- QIVIVE  
Extrapolation von in vitro Effektkonzentrationen auf äquivalente in vivo Konzentrationen



- in der vorwärts gerichteten Dosimetrie Extrapolation von externer Exposition auf „interne Exposition“



# PBK für IVIVE

## (Freie) Konzentration in der Zelle in-vitro

- Einflussfaktoren: Aufnahme, Flüchtigkeit, Bindungseigenschaften, Ionisierungsstatus, pH im Medium etc

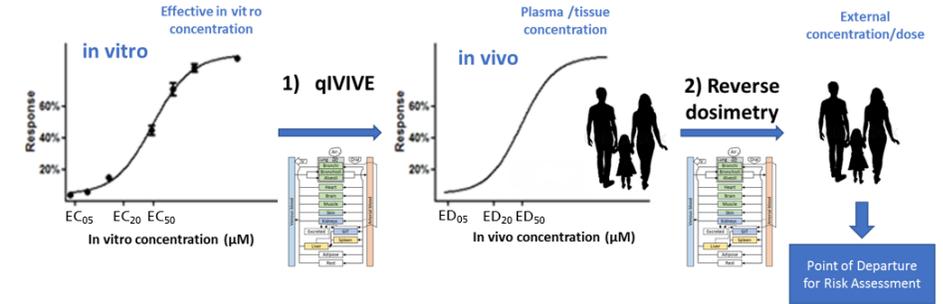
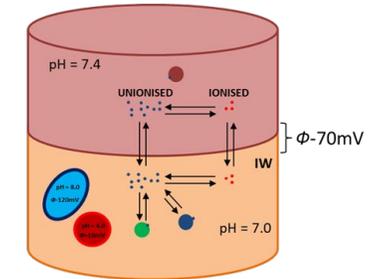
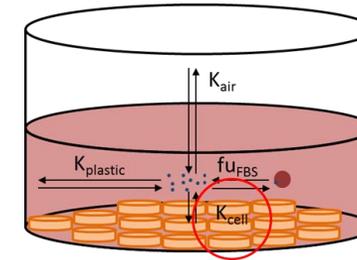
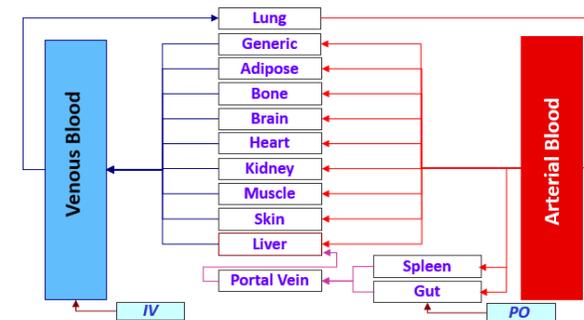


Abbildung aus: C. Fisher et al. (2019) VIVD: Virtual in vitro distribution model for the mechanistic prediction of intracellular concentrations of chemicals in in vitro toxicity assays Toxicology In Vitro. 58:42-50 doi: 10.1016/j.tiv.2018.12.017.



## Rückrechnung auf die (sichere) Exposition -> POD



# Vergleich: *in vitro* POD ↔ *in vivo* POD

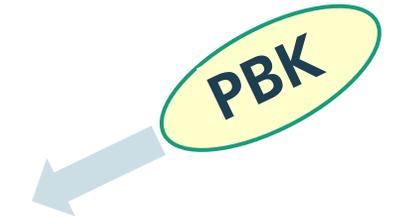
## Bioaktivität

---

EPA-Studie zur Verwendung von in-vitro Bioaktivitätsdaten als Grundlage für Screening Bewertungen und für die Festlegung eines POD

Datenbasis: 448 Chemikalien

PODs aus NAMs (HTTP): 95. Perzentil –  
Extrapolation auf Steady-State-Plasmakonzentration (äquivalente Dosen AEDs)  
Vergleich mit  $POD_{\text{traditional}}$



## Schlussfolgerung:

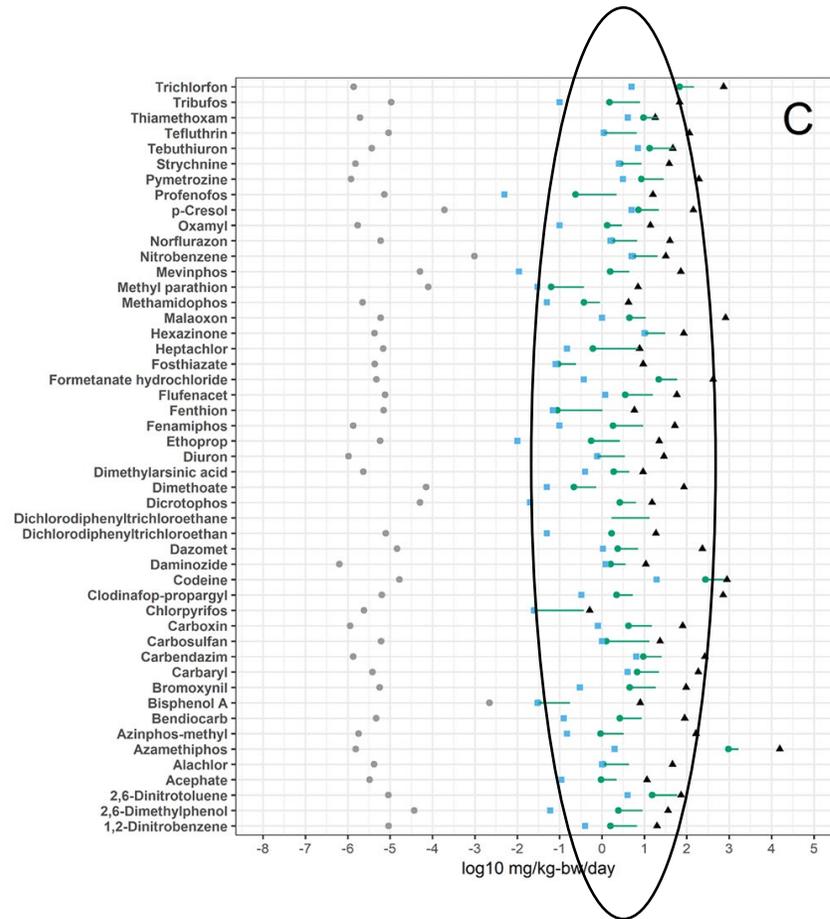
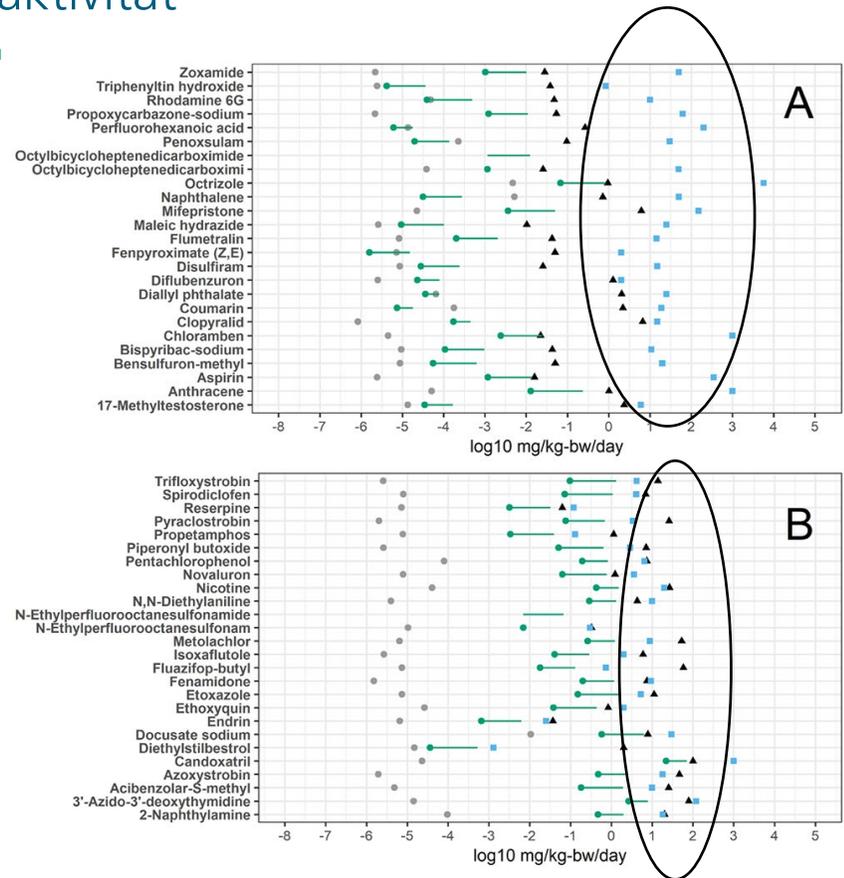
95% Perzentile des  $POD_{\text{NAM}} > POD_{\text{traditional}}$  --- 89 % (400) der Chemikalien

95% Perzentile des  $POD_{\text{NAM}} > POD_{\text{traditional}}$  --- 11% (48) der Chemikalien  
--- Abstand < Faktor 10

K. P. Friedman et al. Utility of In Vitro Bioactivity as a Lower Bound Estimate of In Vivo Adverse Effect Levels and in Risk-Based Prioritization. Toxicol Sci. 2020 January 01; 173(1): 202–225. doi:10.1093/toxsci/kfz201.

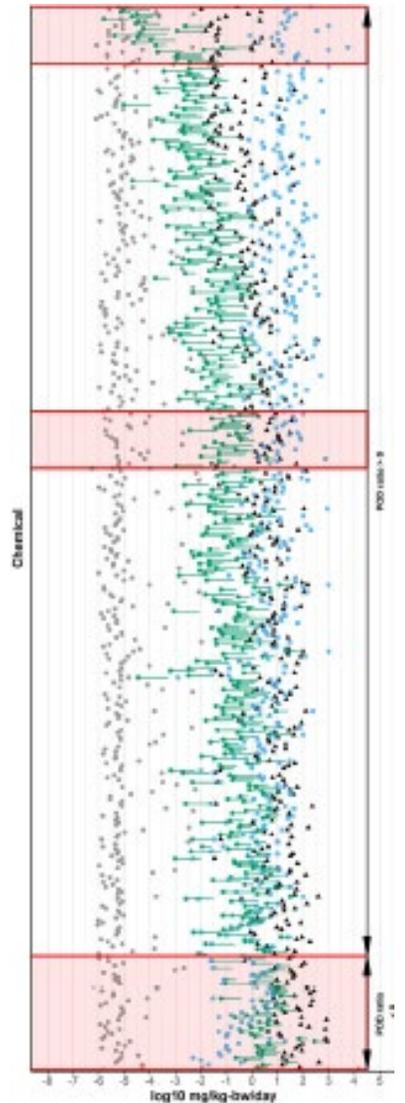
# Vergleich: *in vitro* POD ↔ *in vivo* POD

## Bioaktivität



● POD<sub>NAM</sub>    ▲ maximum AED    ■ POD<sub>traditional</sub>

Abbildung von: K. P. Friedman et al. Utility of In Vitro Bioactivity as a Lower Bound Estimate of In Vivo Adverse Effect Levels and in Risk-Based Prioritization. Toxicol Sci. 2020 January 01; 173(1): 202–225. doi:10.1093/toxsci/kfz201.



# Ein weiteres Beispiel: Endpunkt Bioaktivität

Studie zum Vergleich:

$POD_{\text{Bioactivity}}$  and  $POD_{\text{Read-Across}}$  with  $POD_{\text{Traditional}}$

$POD_{\text{Bioactivity}}$  -- orange

$POD_{\text{Read-Across}}$  – lila

$PODs_{\text{Traditional}}$  – grau Skala

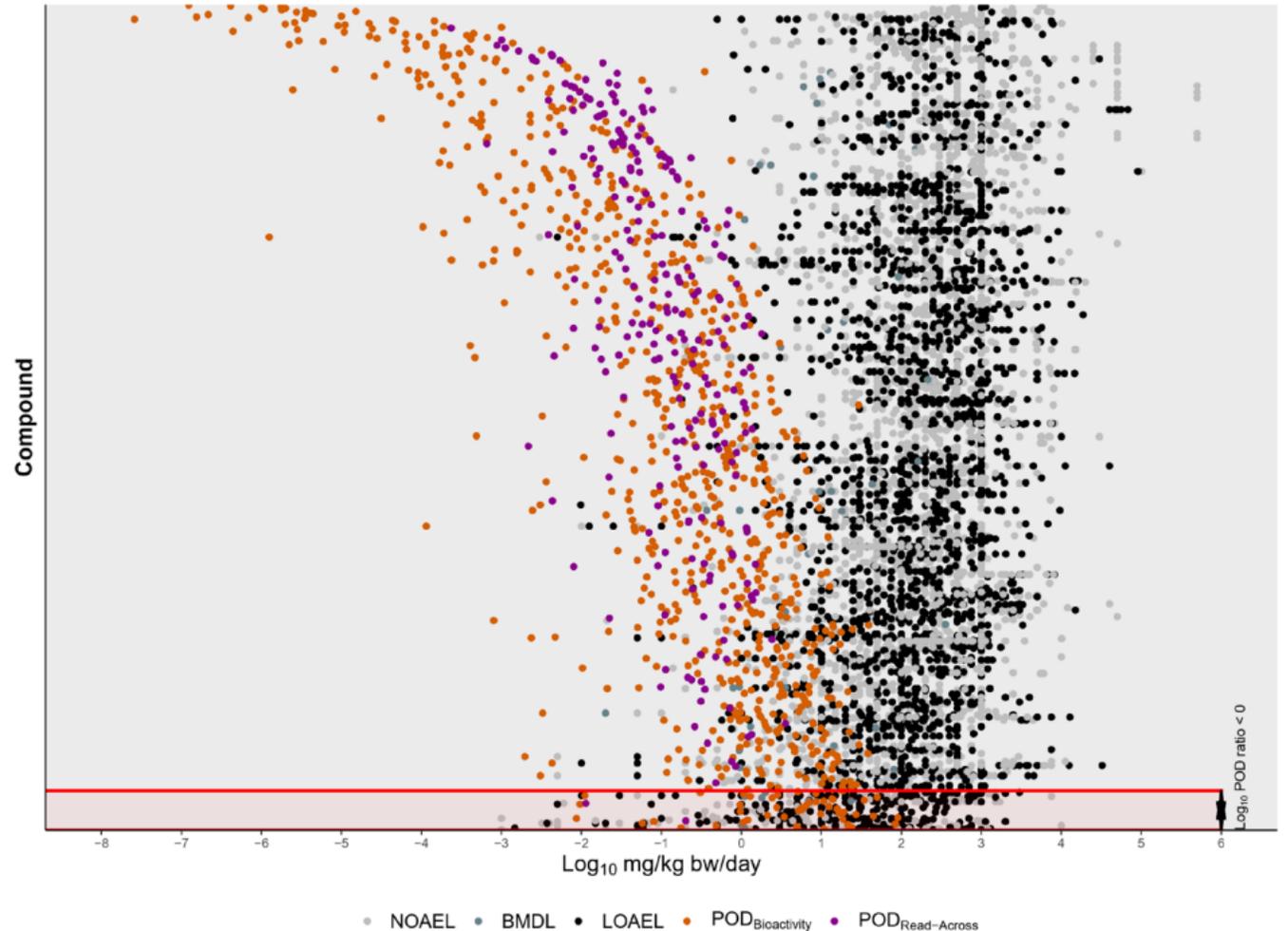
Chemikalien sind sortiert nach:

$\log_{10} POD_{\text{Traditional}} - \log_{10} POD_{\text{Bioactivity}}$

$\log_{10} POD_{\text{Traditional}} - \log_{10} POD_{\text{Read-Across}}$

Roter Block unten: Chemikalien für die  $POD_{\text{Bioactivity}}$  oder  $POD_{\text{Read-Across}}$  nicht protektiv ist

Abbildung von: M-A. Beal et al.(2021) Implementing In Vitro Bioactivity Data to Modernize Priority Setting of Chemical Inventories. ALTEX 39(1), 123-139. doi:10.14573/altex.2004081



# Ein weiteres Beispiel: Endpunkt Bioaktivität

Studie zum Vergleich:  
POD<sub>Bioactivity</sub> and POD<sub>Read-Across</sub> with POD<sub>Traditional</sub>

POD<sub>Bioactivity</sub> -- orange

POD<sub>Read-Across</sub> – lila

PODs<sub>Traditional</sub> – grau Skala

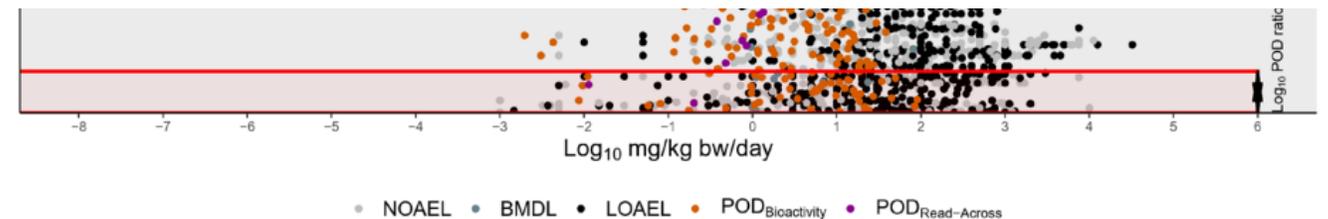


Beide Studie sind EPA – Ansätze, die eine generelle Protektivität der in-vitro Daten bewerten aber nicht die Prädiktivität eines Modellsystems



keine Basis für eine Risikobewertung als solche

Abbildung von: M-A. Beal et al.(2021) Implementing In Vitro Bioactivity Data to Modernize Priority Setting of Chemical Inventories. ALTEX 39(1), 123-139. doi:10.14573/altex.2004081



# POD for Hepatotoxicity

Studien in primären Rattenhepatozyten

Ausgangsbasis waren Daten zur Hepatotoxizität aus subchronischen Studien in Ratten aus der ToxRefDB (2.0)

Fokus war auf subchronischen und chronischen Studien

51 Chemikalien mit in vitro Toxikokinetikdaten und in vivo Daten zur Lebertoxizität

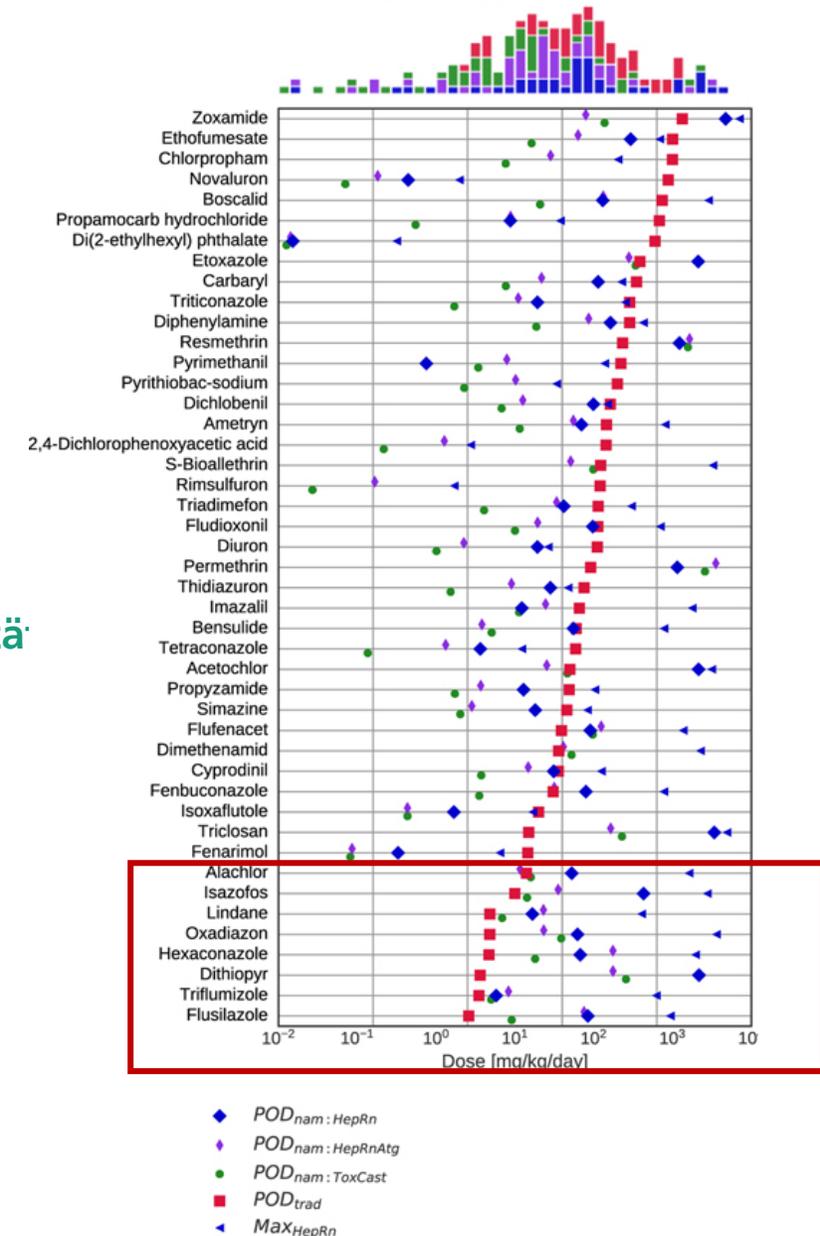
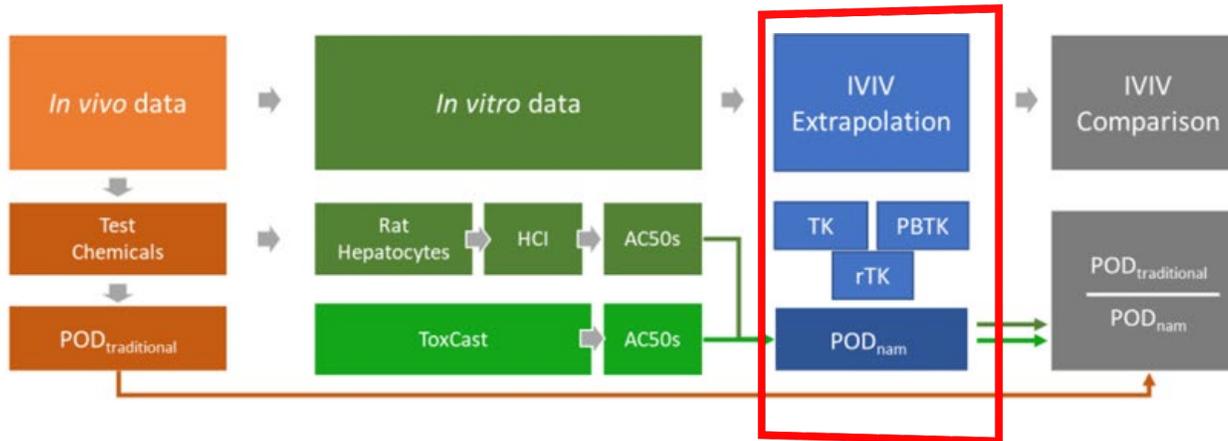


Abbildung aus: I. Shah et al (2021) Estimating Hepatotoxic Doses Using High-content Imaging in Primary Hepatocytes. Toxicol Sci. 2021 September 28; 183(2): 285–301. doi:10.1093/toxsci/kfab091.

# Vergleich in vivo Lebereffekte und *in-vitro* Endpunkte

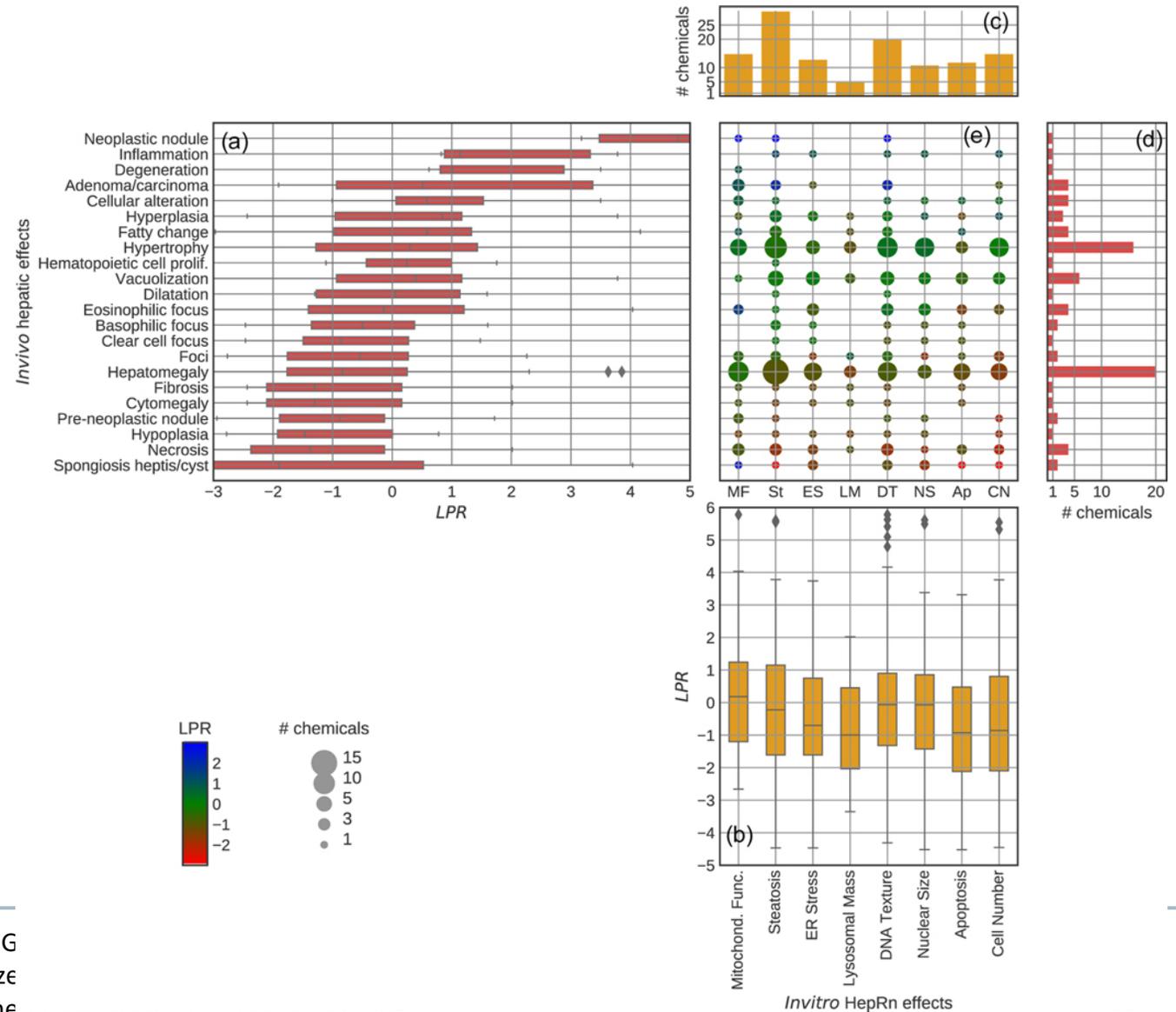
Detailbetrachtung von Lebereffekten und Korrelation mit den *in-vitro* Endpunkten

8 *in-vitro* Endpunkte ↔ 22 Effektkategorien *in-vivo*

Geringere Korrelation für einige *in-vitro* Endpunkte -> „lysosomal mass“

Geringere Abbildung von *in-vivo* Effektkategorien in *in-vitro* Tests -> preneoplastic und neoplastic nodules, basophilic and clear cell foci, fibrosis

Abbildung aus: I. Shah et al (2021) Estimating Hepatotoxic Doses Using High-content Imaging in Primary Hepatocytes. Toxicol Sci. 2021 September 28; 183(2): 285–301. doi:10.1093/toxsci/kfab091.



# Brauchen NAMS neue Sicherheitsfaktoren?

Viele Studien weisen auf eine Erfassung von POD-Werten durch NAMS -> PBK ist in jedem Fall ein Basisbaustein

Wie prädiktiv muss/kann eine Testbatterie sein?

Wann ist die Datenlage ausreichend? Welche Endpunkte müssen abgedeckt sein?

An welchen Stellen werden Sicherheitsfaktoren benötigt? In welcher Höhe? Bezug zur Analyse der Unsicherheiten

Ist durch die Messung eines Key Events in einem AOP eine Über- oder eine Unterschätzung des Risikos gegeben?

From: [A framework for chemical safety assessment incorporating new approach methodologies within REACH](#)

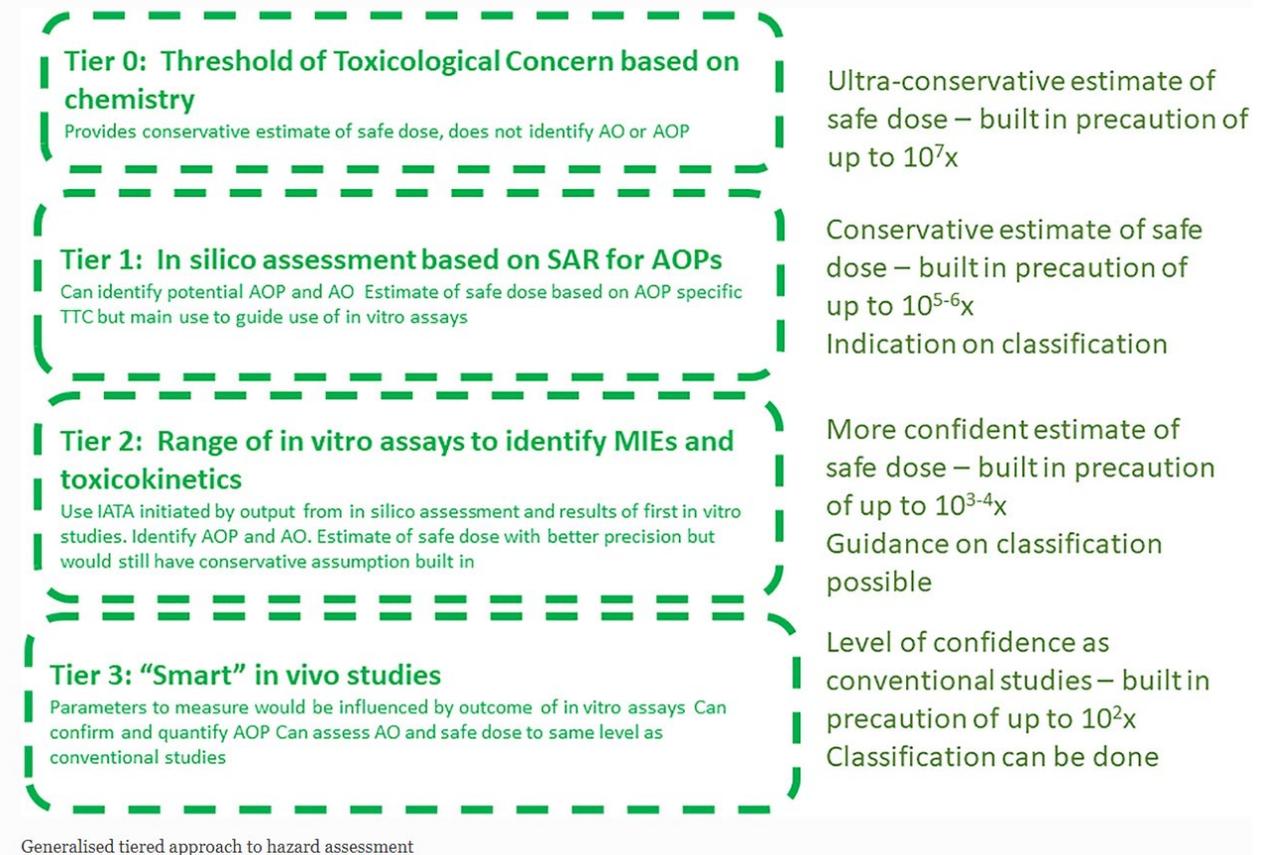


Abbildung aus: N. Ball, et al. (2022) A framework for chemical safety assessment incorporating new approach methodologies within REACH. *Arch Toxicol* **96**, 743–766 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03215-9>

# Contact

---

**Dr. Annette Bitsch**  
**Division “Chemical safety and Toxicology”**  
**Tel. +49 511 5350-302**  
[annette.bitsch@item.fraunhofer.de](mailto:annette.bitsch@item.fraunhofer.de)

Fraunhofer ITEM  
Nikolai-Fuchs-Straße 1  
30625 Hannover  
[www.item.fraunhofer.de](http://www.item.fraunhofer.de)