

harlan™
Helping you do research better

Harlan Laboratories

Welche (neuen) Aspekte bringen DNEL und DMEL für das Human Health Risk Assessment?

C. Strupp


Human Health Risk Assessment

2 Bausteine

```
graph TD; A[Gefahr] --- B[Exposition]; A --> C[Risiko]; B --> C;
```

harlan™ Harlan Laboratories 2

Human Health Risk Assessment




Gefahr

Exposition

↓


Risiko



Harlan Laboratories

3

Human Health Risk Assessment





Gefahr

Exposition

↓

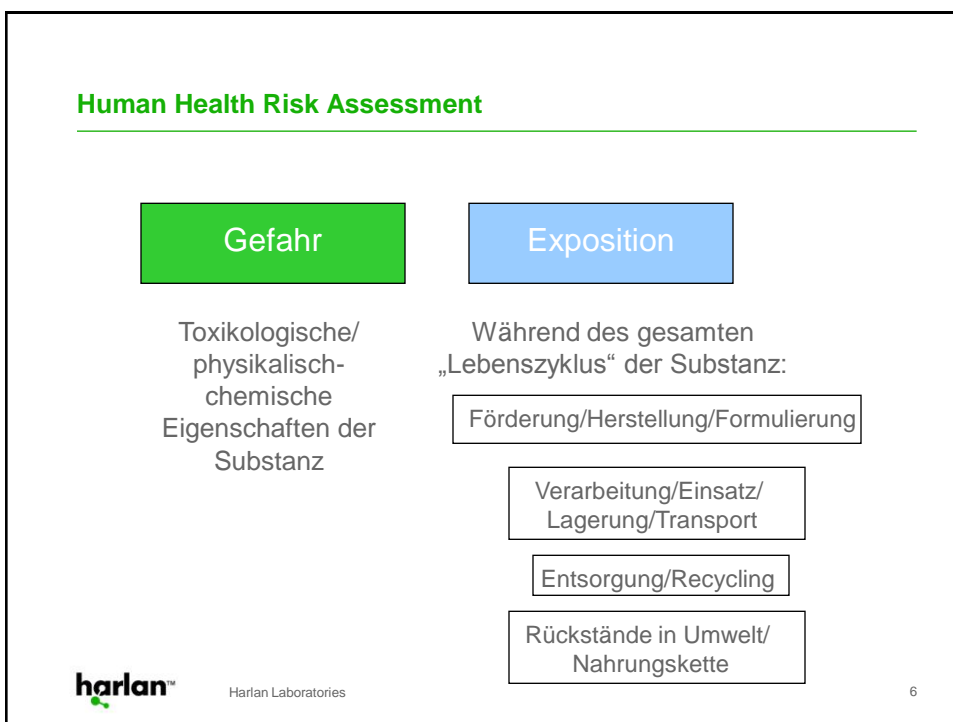
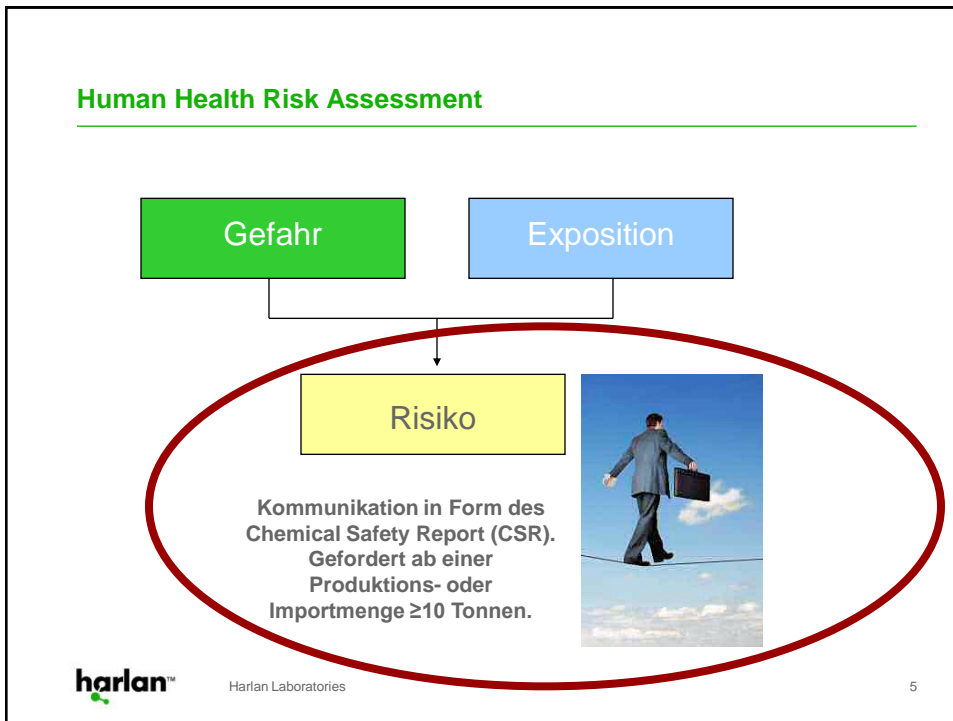
Risiko





Harlan Laboratories

4



Human Health Risk Assessment

Gefahr

Datengrundlage

• Physikalisch-chemische Eigenschaften mit Bezug zu Gesundheitsgefahren (z.B. explosive oder ätzende Substanzen)



• Tierexperimentelle Untersuchungen / in vitro Untersuchungen

• Erfahrungsberichte aus Industrie und Medizin, Epidemiologie



harlan™

Harlan Laboratories

7

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Neu unter REACH:

Datenanforderungen sollen wenn möglich mit existierenden Daten/
read-across/Struktur-Wirkungsbeziehungs-Analysen gefüllt werden.
(Tierexperimentelle) Testung ist der letzte Ausweg.

↔ früher Erhebung umfangreicher Datenpakete
und erneute Testung sehr ähnlicher Formulierungen

Es wird substanzspezifisch und zielgerichtet getestet
(„relevant route of human exposure“).

früher v.a. per ~~Oral~~ Testung, auch
wenn keine relevante Exposition

harlan™


Harlan Laboratories

8


Human Health Risk Assessment

Gefahr

Datenpaket Toxikologie:



Annex VII (1-10 Tonnen)	Annex VIII (10-100 Tonnen)	Annex IX (100-1000 Tonnen)	Annex X (>1000 Tonnen)
In vitro Haut- und Augenkorrosionstest In vivo Hautsensibilisierung (LLNA) (wenn nicht bekanntes Sensibilisierungspotential) Bakterielle Genmutation (Ames) Akut-orale Toxizität (Nager)	Annex VII plus: In vivo Haut- und Augenirritationstests Säugerzellen-Chromosomenaberration und – Genmutation (CA, MoLy-TK oder HPRT) Akute Toxizität (relevante Expositionsrouten) Subchronische Toxizität (28- oder 90 Tage Nagerstudie, relevante Expositionsrouten) Screening auf reproduktions- und entwicklungstoxische Effekte (relevante Expositionsrouten)	Annex VIII plus: Bei positiven in vitro Genotoxizitätsresultaten: in vivo Testung (MMNT, in vivo CA, ex vivo UDS) Subchronische Toxizität (90 Tage Nagerstudie, relevante Expositionsrouten) Teratogenität (1 Spezies, relevante Expositionsrouten) Zwei-Generationen-Studie (relevante Expositionsrouten)	Annex IX plus: Langzeit-Toxizität (>12 Monate) am Nager, abhängig von Dauer der menschl. Exposition, relevante Expositionsrouten


Harlan Laboratories
9

Human Health Risk Assessment

Gefahr


Neu unter REACH:

Datenanforderungen werden durch die produzierte oder importierte Menge bestimmt.

↔ Biozide/Agrochemikalien: Datenpaket durch die Anwendung bestimmt, Menge irrelevant.

Der Hersteller oder Importeur ist für die Sicherheitsprüfung und deren korrekte Kommunikation verantwortlich. Die EChA kontrolliert nur Stichprobenartig.

↔ Biozide/Agrochemikalien: vollständige Kontrolle aller Daten und deren Interpretation


Harlan Laboratories
10

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Fassung der beobachteten
Eigenschaften in Kenngrößen:

1. Klassifizierung und Kennzeichnung (C&L)

(EU Directive / GHS)

Datengrundlage: physikalisch-chemische Eigenschaften, akute Toxizitätsprüfungen, humane Erfahrungswerte, besondere Substanzeigenschaften bei wiederholter Exposition)

2. Ableitung von DNEL bzw. DMEL

(Derived No Effect Level bzw. Derived Minimum Effect Level)

Datengrundlage: Toxizitätsprüfungen mit wiederholter Exposition, humane Erfahrungswerte



Harlan Laboratories

11

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Klassifizierung und
Kennzeichnung (C&L)

Bisherige rechtliche Grundlagen:

2001/59/EC (28. Ergänzung zu 67/548/EEC)

1999/45/EC

Bald: GHS-Verordnung

(in 1. Lesung unterstützt, tritt Dez. 2008 od. Jan 2009 in Kraft)



Harlan Laboratories

12

Human Health Risk Assessment

Gefahr

DNEL

Art „integrierter“ NOAEL unter Berücksichtigung von Route, Dauer und Häufigkeit der Exposition, inter-Spezies/inter-individuellen Unterschieden und Unsicherheiten

$$DNEL = \frac{NOAEL}{AF_1 \times AF_2 \times \dots \times AF_n} = \frac{NOAEL}{Overall\ AF}$$

Nur für Effekte mit Wirkschwelle!



Harlan Laboratories

13

Human Health Risk Assessment

Gefahr

DMEL

Expositionswert, bei dem das Risiko für die Entstehung eines Tumors so gering ist, dass dieses Risiko gesellschaftlich akzeptabel ist

Akzeptables Risiko: Gegenstand politischer Diskussion; weltweit kam er bisher meist zwischen 10^{-5} (WHO, Canada, Frankreich) und 10^{-6} (USA, Deutschland) für die Allgemeinbevölkerung zu liegen. Bei Arbeitern schwankt er meist zwischen $<10^{-3}$ („temporär tolerabel“) und 10^{-5} .

Für Effekte ohne Wirkschwelle



Harlan Laboratories

14

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Guidance: Seit Mai 2008
verfügbar

Betr. Abschnitt Toxikologie:

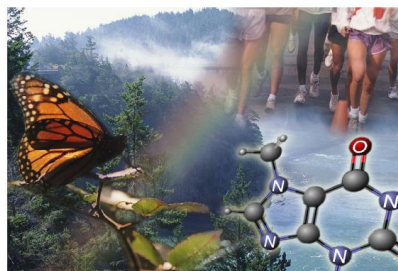
R8

Ableitung von DNEL bzw. DMEL

RECHA

Guidance on
information requirements and
chemical safety assessment

Chapter R.8: Characterisation of dose
[concentration]-response for human
health



harlan™

Harlan Laboratories

May 2008

15

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Ableitung von DNEL bzw. DMEL

Für die generelle Öffentlichkeit

1. Verbraucher/Anwender
2. Exposition über die
Umwelt
3. Sensible Gruppen
(z.B. Kinder) wenn
angezeigt

Für die berufsbedingte Exposition

1. Produktionsarbeiter
2. Transporteure/
Lagerarbeiter
3. Recycler/Entsorger

Jeweils lokal und/oder systemisch, je nach
Substanzwirkung

harlan™

Harlan Laboratories

16

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Ableitung des DNEL

Dose descriptors beschreiben die Dosis, bei der ein Effekt ausgelöst wird

Zwei grundlegende Konzepte:

- a) Es wird nur eine Dosisgruppe zugrunde gelegt (z.B. No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) oder die Dosis, bei der ein relevante Tumor in 25% der Tiere beobachtet wird, berechnet von der niedrigsten Tumorauslösenden Dosis aus (T25))
- b) Die Information sämtlicher Prüfgruppen wird berücksichtigt, also der Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung (benchmark dose Konzept, z.B. die Dosis, die bei 10% der Tiere den relevanten Tumor auslöst (BMD10) oder gar ihr 95% Konfidenzintervall (BMDL10))

harlan™

Harlan Laboratories

17

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Ableitung des DNEL

Dose descriptor (meist NOAEL, auch BMD)

↓
Modifikation für Route (z.B. oral nach inhalativ)

Starting Point

↓
Assessment factor anwenden (Spezies-Unterschiede, inter-individuelle Unterschiede, subchronische auf chronische Exposition umrechnen...)

DNEL

harlan™

Harlan Laboratories

18

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Ableitung DNEL: ein Beispiel

DNEL für den Arbeiter (täglich exponiert)

Basis: 28 Tage Inhalationsstudie in der Ratte (6h Exposition/Tag);

Dose Descriptor: NOAEL 2 mg/L Luft

Zum Erreichen des Starting Points:

Angleichen des Expositionsszenarios

1. Umrechnung auf 8 Stunden Exposition/Tag (Arbeitstag):

$$\text{NOAEL} \times (6/8) = 1.5 \text{ mg/L Luft}$$

2. Umrechnung auf leichte Arbeit

(Ruhezustand: 6.7 m³/Person/8 h, leichte Arbeit: 10 m³/Person/8h)

$$1.5 \text{ mg/L Luft} \times (6.7/10) = \underline{1.0 \text{ mg/L Luft}}$$



Harlan Laboratories

19

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Ableitung DNEL: ein Beispiel

DNEL für den Arbeiter (täglich exponiert):

Anwendung des Assessment factors

1. Interspezies-Faktor: 10 (Ratte → Mensch);

2. inter-individueller Faktor: 10

(bildet sensitive Bevölkerungsgruppen wie Kinder und Senioren ab;
für Arbeiter geringer: 5)

3. Expositionsdauer: subakut → chronisch : 6

~~Braucht es noch den Experten?~~

~~Beispiel: chronisch = 75 Jahre: Arbeitsleben = 40 Arbeitsjahre; 6 x (40/75) = 3.2~~

~~Darf man das?~~

Lineare Dosis-Wirkungsbeziehung

vorausgesetzt!



Harlan Laboratories

20

Human Health Risk Assessment

Gefahr

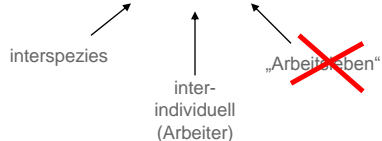
Ableitung DNEL: ein Beispiel

DNEL für den Arbeiter (täglich exponiert):

$$\text{DNEL} = \text{Starting Point} / \text{AF}$$

worker DNEL long-term inhalation=

$$1 \text{ mg/L Luft} / (10 \times 5 \times \cancel{3.2}) = \underline{0.0063 \text{ mg/L Luft}}$$



harlan™

Harlan Laboratories

21

Human Health Risk Assessment

Gefahr

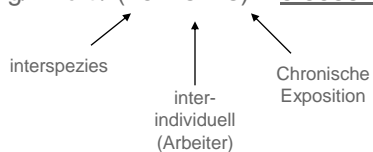
Ableitung DNEL: ein Beispiel

DNEL für den Arbeiter (täglich exponiert):

$$\text{DNEL} = \text{Starting Point} / \text{AF}$$

worker DNEL long-term inhalation=

$$1 \text{ mg/L Luft} / (10 \times 5 \times 6) = \underline{0.0033 \text{ mg/L Luft}}$$



harlan™

Harlan Laboratories

22

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Linearized Approach

- Wurde kritisiert, da lineare Zusammenhänge zugrunde gelegt werden, die nicht bewiesen sind (Behandlung wie NOAEL)
- Assessment Factor setzt sich aus dem allometrischen Faktor und dem festgelegten High-to-Low-Dose-Extrapolation Factor zusammen



Harlan Laboratories

Ableitung des DMEL

Large Assessment Factor Approach

- Anderes Grundkonzept: Unsicherheit für „Natur des Kanzerogeneseprozesses“ und „Vergleichspunkt“ (kein NOAEL) angenommen
- Konservative Annahmen geben einen Gesamt-Assessment Factor, der aus Einzelwerten besteht

23

Human Health Risk Assessment

Gefahr

Linearized Approach

Assessment factor (AF)	Default value systemic tumours
Interspecies	AS ^{0.75}
- correction for differences in metabolic rate per body weight	1
- remaining differences	1
Intraspecies	1
- general population	1
- workers	1
Differences in duration of exposure	1 ^c
Quality of database	1
- substance-specific data	> 1
- non-testing data	case-by-case
- other	case-by-case
High to low dose risk extrapolation factor (RLE)	Default value systemic tumours
High-to-low-dose extrapolation	For T25 ; for BMD10
- 10 ⁻³ risk	25.000 ; 10.000
- 10 ⁻⁶ risk	250.000 ; 100.000



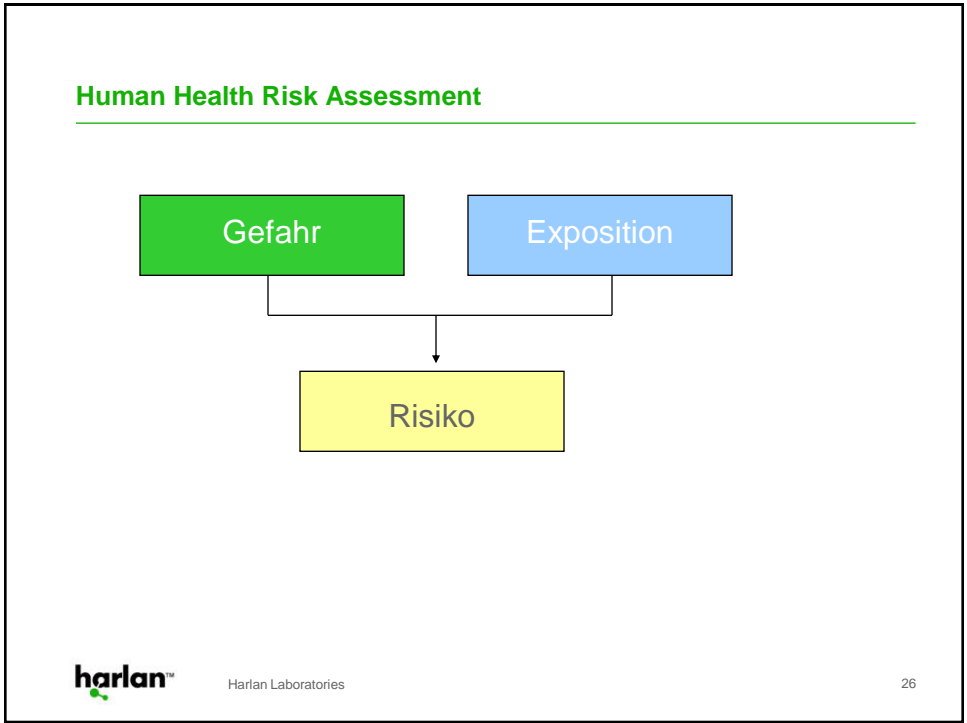
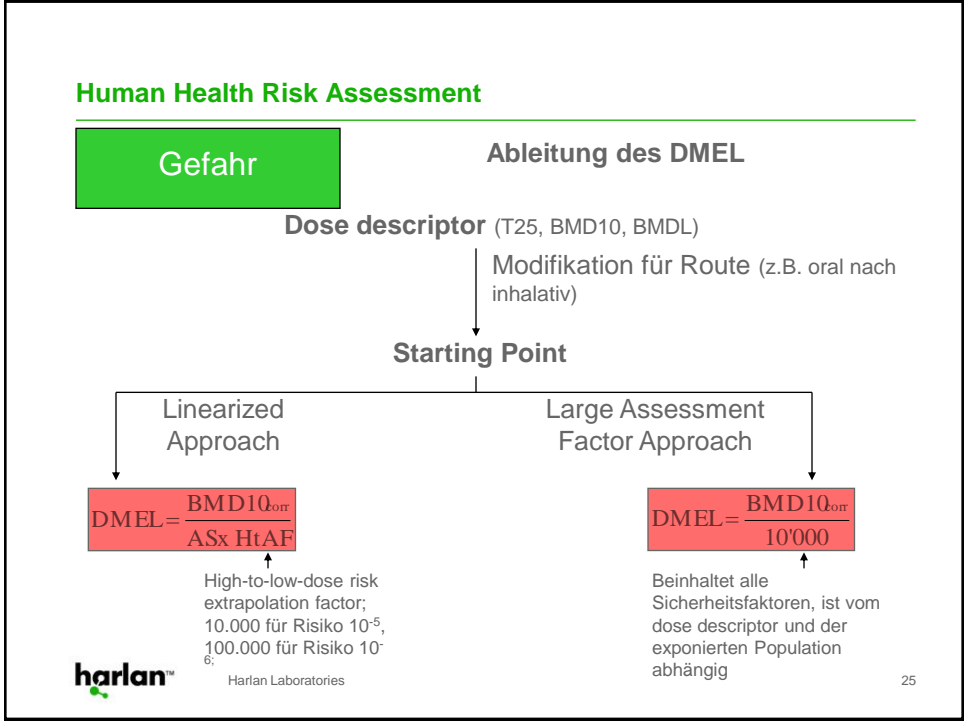
Harlan Laboratories

Ableitung des DMEL

Large Assessment Factor Approach

Assessment factor	Default value systemic tumours
Interspecies	10
Intraspecies	10
	5 ^a
Nature of the carcinogenic process	10
The point of comparison (BMD/T25 is not a NOAEL)	10

24



Human Health Risk Assessment

Exposition

Über die 3 Haupteintrittspfade in den Körper:



Oral



Inhalativ



Dermal

Kann berufsbedingt oder für die generelle Öffentlichkeit (durch Verwendung oder Sekundärexposition über Umwelt /Benutzung durch andere Personen) auftreten.

Human Health Risk Assessment

Exposition

Wichtig(st)er Schritt:

Akquisition der notwendigen Informationen über die Exposition.

Nur der Dialog mit dem Fachmann (Produktionsanlage, Anwender, Recycler...) ermöglicht eine realistische Abschätzung der Exposition.

Prozess dauert erfahrungsgemäss sehr lange, da dem technisch orientierten Anwender nicht immer klar ist, welche Information in welchem Detaillevel benötigt wird.


Human Health Risk Assessment

Exposition

Expositionsbestimmung

2 Möglichkeiten:

Abschätzung	Messung
<p>Durch Modellrechnungen aufgrund von vorhandenen Expositionsdaten</p> <p>(ECETOC TRA, ConsExpo, EASE, WPEM, SprayExpo, BEAT...)</p>	<p>Durch Arbeitsplatzmessungen, Wohnraummessungen oder Humanbiomonitoring</p>



Harlan Laboratories

29


Human Health Risk Assessment

Exposition

Expositionsbestimmung: Abschätzung als häufigste Methode

Benötigte Informationen:

- Beschreibung des Expositionsszenarios (Menge und Dauer)
- Sicherheitsmassnahmen (Abluftanlagen, Abschirmungen, persönliche Schutzausrüstung....)
- Substanzspezifische Aufnahmecharakteristika (z.B. orale Bioverfügbarkeit, dermale Penetrationsrate...)
- Betroffener Personenkreis und dessen Substanzwissen/Ausbildungsstatus



Harlan Laboratories

30

Human Health Risk Assessment

Exposition

Expositionsabschätzung: Beispiel

Einbringen einer Chemikalie in Reaktionsgefäß

Es wird Chemikalie x (Dampfdruck 0.0004 mbar, M_w 282 g/mol, 60% inhalative Verfügbarkeit) mit einem Schlauch durch einen Arbeiter durch eine Serviceöffnung von Hand in ein Reaktionsgefäß gefüllt. Es gibt eine Verdünnungsbelüftung.

Inhalative Exposition (modelliert mit EASE): 10-20 ppm

x 0.6 (inhalative Aufnahme) = 12 ppm

Umrechnung: **0.1384** mg/L Luft

Human Health Risk Assessment

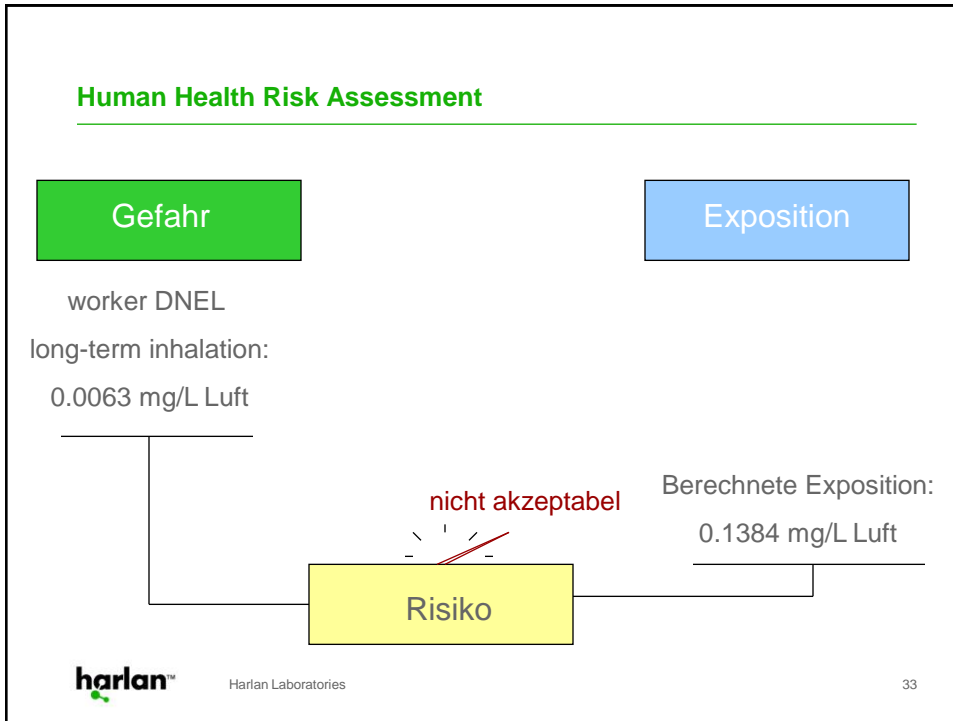
Risiko

Gefahr

Exposition

Risiko

Nur wo es Exposition gibt, sind Gefahren relevant. Der Gebrauch des giftigsten Stoffes kann akzeptable sein, wenn keine Exposition vorliegt.




Human Health Risk Assessment

Exposition

Expositionsabschätzung: Beispiel

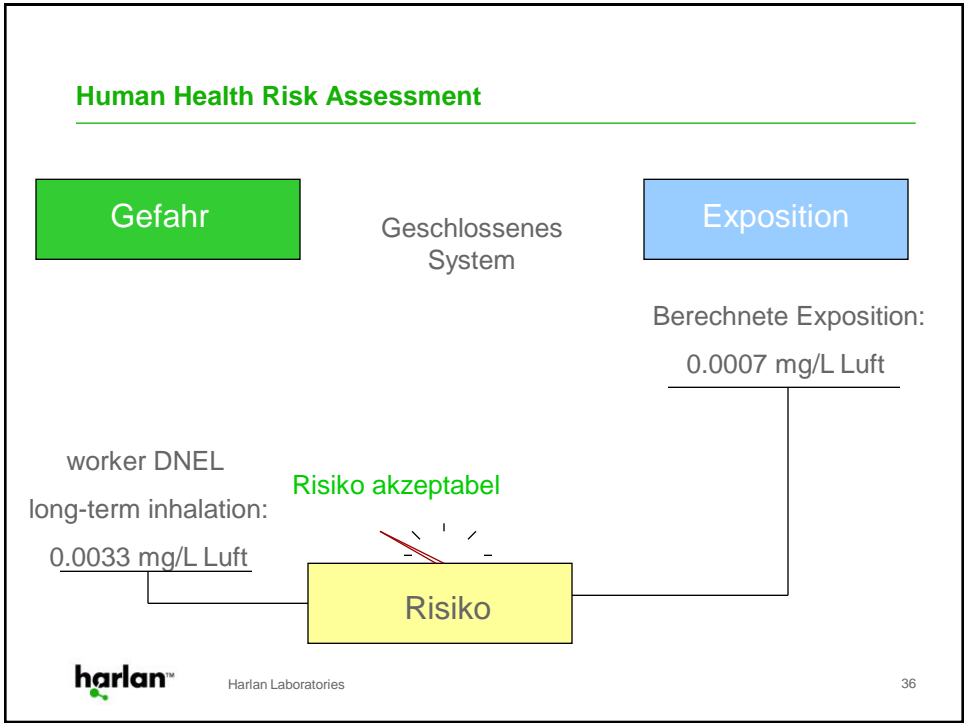
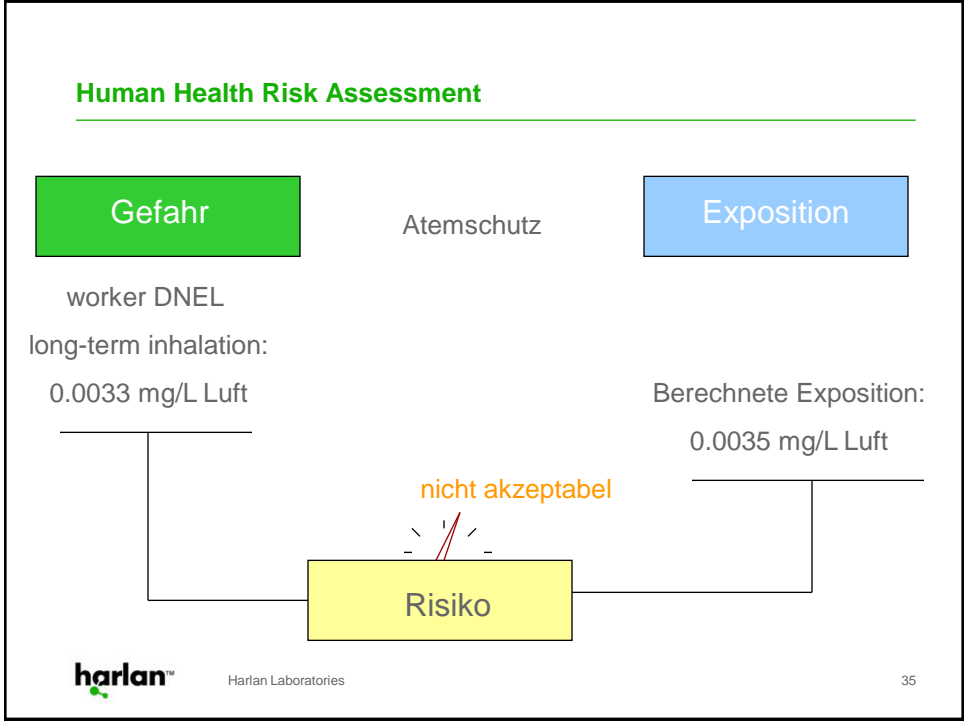
Einführen von Schutzmassnahmen

Massnahme	Im Beispiel	Inhalative Exposition (modelliert mit EASE):
Persönliche Schutzausrüstung	Atemschutz PF40	20 ppm (Vorhersage ohne Schutz)/ PF40, x 0.6 (inhalative Bioverfügbarkeit)= 0.3 ppm = 0.0035 mg/L Luft
Bauliche Veränderungen an der Produktionsanlage	geschlossenes System mit automatischer Dosierung	0-0.1 ppm für geschlossenes System, x 0.6 (inhalative Bioverfügbarkeit)= 0.0007 mg/L Luft



Harlan Laboratories

34



Was bringt uns der DNEL/DMEL neues für das Risk Assessment?

Von wissenschaftlicher Seite her: keine Revolution

Aber: von regulatorischer Seite her sehr viel

1. Altstoffe über 10 Tonnen werden in vernünftigem Rahmen untersucht
2. Uebersichtlichere Terminologie und einheitliche Dokumentation

➡ bessere Nachvollziehbarkeit, „Klarheit auf einen Blick“:

Wenn

Exposition DNEL <1

 ist das Risiko für die Anwendung akzeptable

3. Die Kenngrößen des Risk Assessments sind in Form eines Leitfadens niedergelegt. Obwohl der Experte nach wie vor (und mehr denn je) gebraucht wird, ist der Ermessensspielraum eingegrenzt.
4. Die detaillierte Kontrolle der Risikoabschätzung durch den Regulator wird nur noch stichprobenartig durchgeführt

➡ Mehr Eigenverantwortung!



Harlan Laboratories

37



Harlan Laboratories

Backup

Standard Assessment Factors (AF) for derivation of DNEL

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

a,b AS = factor for allometric scaling, caution should be taken when the starting point is an inhalation or diet study

c Not always covering risk characterisation of very young children

d,e see text for deviation from default values, special consideration case-by-case

f for effects on skin, eye, GI tract via simple destruction of membranes

g for effects on skin, eye, GI tract via local metabolism & effects on respiratory tract

h for effects on respiratory tract



Harlan Laboratories

39