

DTU



Hvordan fastsættes et acceptabelt/tolerabelt indtag

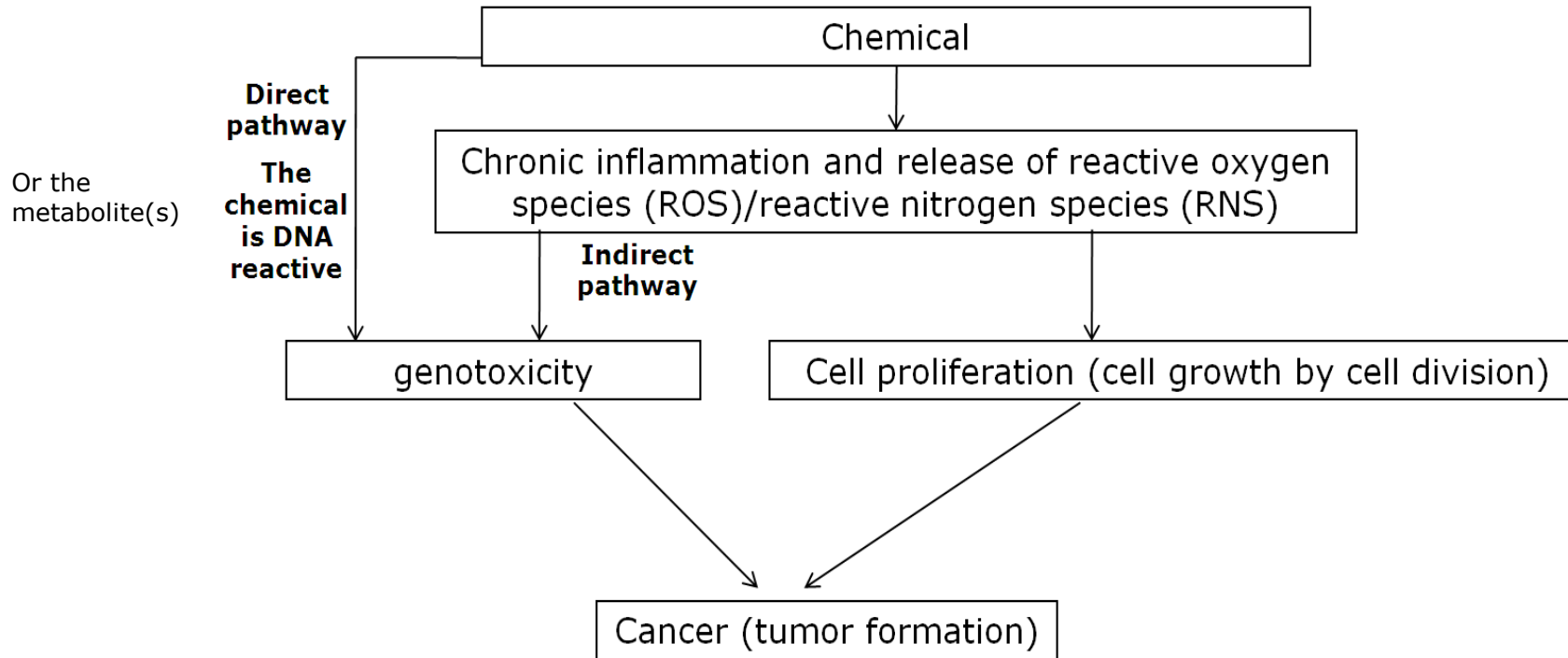
Max Hansen
Seniorrådgiver
DTU Fødevarainstituttet

Datakilder

- *In vitro* studier (celler, bakterier)
- *In vivo* studier (undersøgelser i dyr)
 - Toksikokinetik og toksikodynamik
 - Systemiske og lokale effekter
- Humane data (epidemiologiske studier, interventionsforsøg, kliniske data, forgiftninger m.v.)
- *In silico* (computer modellering som QSAR, AI m.v.)

Direkte og indirekte genotoxicitet

Reactive oxygen species (ROS) are ions or very small molecules that include e.g. oxygen ions and free radicals (OH^\cdot). They are highly reactive due to the presence of unpaired electrons. ROS is associated with the term "oxidative stress" and ROS could lead to genotoxicity.



Dyrestudier rotter og mus

	Aim of the study	Exposure	Number of animals	Dose-response calculations	Additional comments
28 days	To determine which organs are affected (organ weight, body weight, organ damage)	Every day e.g. through the diet	5/sex/dose Typically 5 dose groups	No	Dose range finding study for a 90 days study
90 days	To determine which organs are affected (organ weight, body weight, organ damage)	Every day e.g. through the diet	10/sex/dose Typically 5 dose groups	Yes	Dose range finding study for a chronic toxicity study
Chronic toxicity (Cancer study)	Only study where carcinogenic potential can be investigated. Macroscopic and histopathological examination is the main end-point.	Every day e.g. through the diet 2 years for rats and 1.5 years for mice	50/sex/dose Typically 5 dose groups	Yes	Survival at all dose groups should not be less than 50%!

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)

- For hver uønsket effekt identificeres det højeste dosis niveau, hvor virkningerne **ikke** blev påvist statistisk
- NOAEL for studiet den laveste relevante NOAEL fra de uønskede effekter
- Nogle gange er det svært at afgøre, om en effekt er uønsket

Dosis: Systemiske effekter: Den **totale dosis**

(f.eks. mg/kg legemesvægt/dag)

Lokale effekter: **Koncentrationen** af stoffet

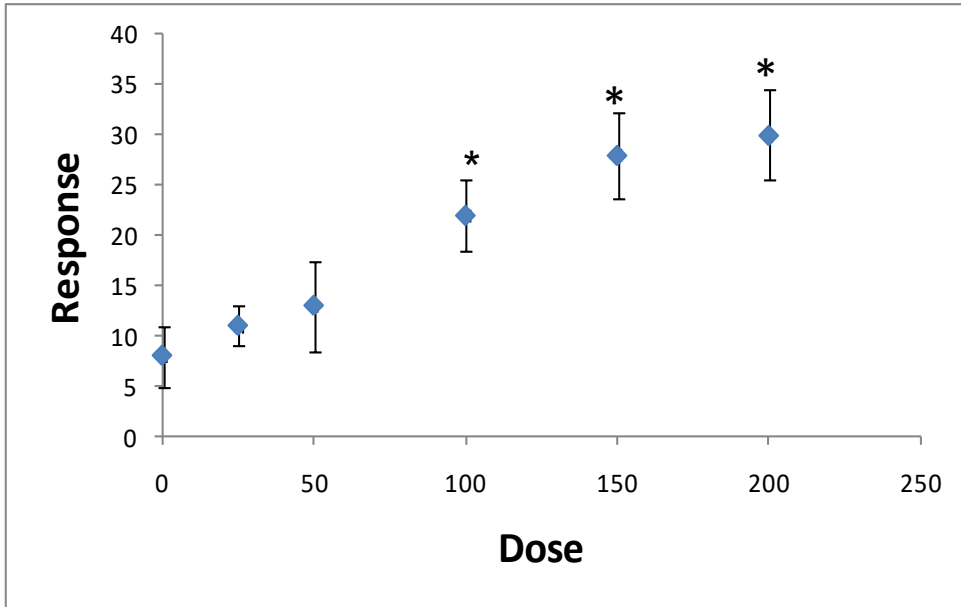
(f.eks. mg/l)

Statistisk power

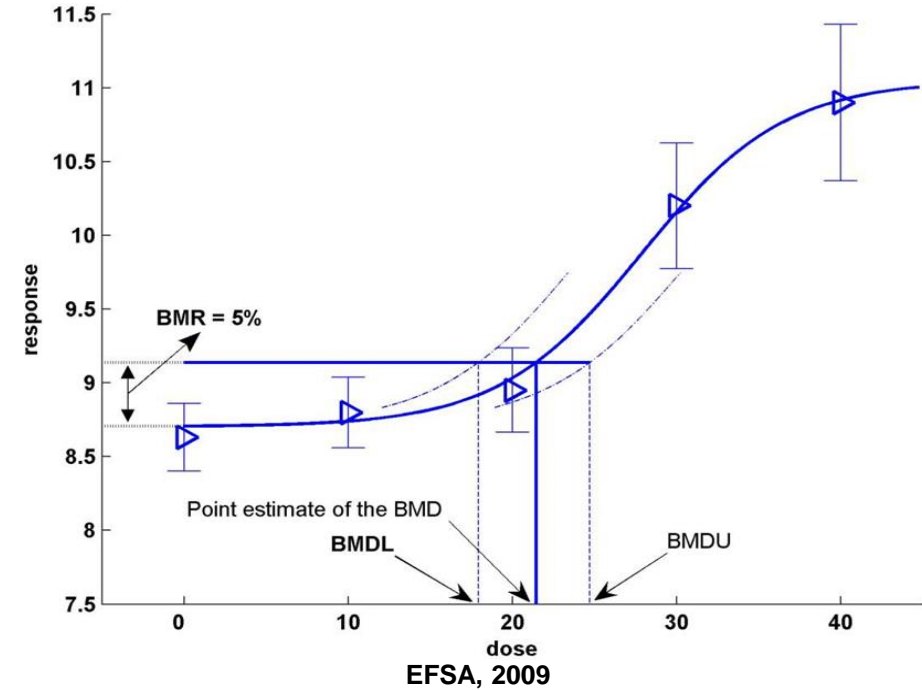
Tumor incidence i kontrol gruppe	Antal dyr per gruppe		
	10	50	100
%	10	50	100
0	50%	12%	6%
10	70%	28%	21%
20	80%	40%	34%
40	100%	62%	55%

Minimal incidenc i den doserede gruppe for at nå $p < 0.05$ (statistisk signifikans)

Fastsættelse af HBGV



NOAEL = 50 (point of departure)
(LOAEL=100)



BMR typisk:

5% for kontinuerede data

10% for quantale data (ja/nej)

BMDL er point of departure

Health Based Guidance Value (HBGV)

Indtag (dosis eller koncentration) af et stof, som kan forekomme over et helt liv uden nævneværdig sundhedsrisiko

Acceptabelt / Tolerabelt Dagligt Indtag: ADI/TDI
 (Provisional) Tolerabelt Ugentligt Indtag (P)TWI – akkumulering

ADI: Tilsætningsstoffer, pesticider/biocider og veterinære lægemidler

TDI: Forureninger

Beregning of HBGV: $HBGV = NOAEL \text{ (BMDL)}/\text{assessment faktor}$

Assessment faktor: Inter specie: 10 (typisk)

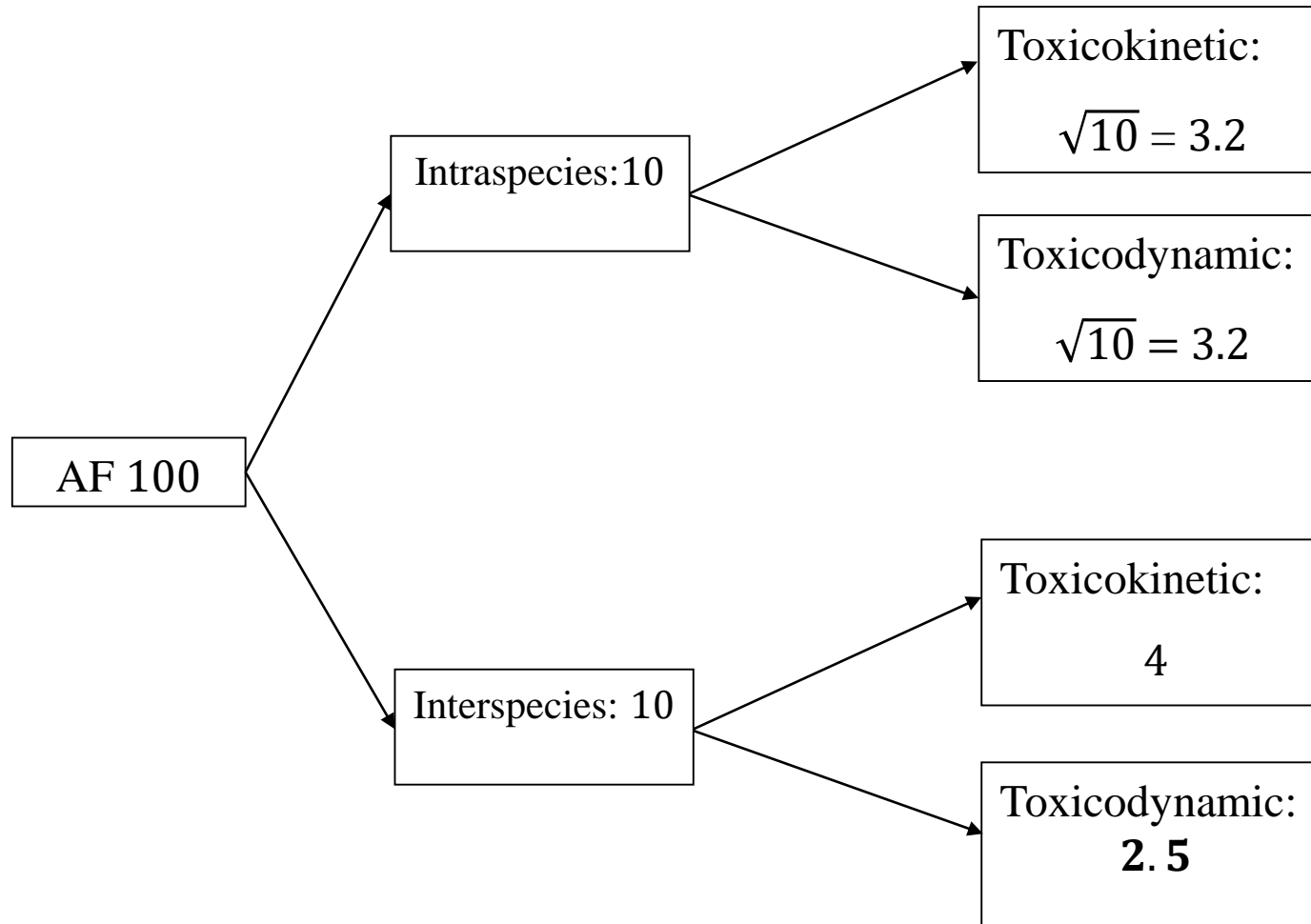
Intra species: 10 (typisk)

Others:

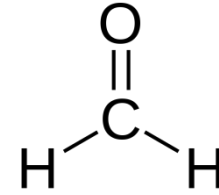
HBGV = $NOAEL / 100$ (normalt)

MOE = $BMDL / \text{eksponering}$

Assessment Faktor (AF)



Formaldehyd: Systemisk eller lokal effekt?



Meget reaktiv. I vand mindre reaktivt (hydrat)

Endogen metabolit (Metanol \rightarrow formaldehyd \rightarrow myresyre)

Toksicitet: Kræftfremkaldende i næsen efter inhalation

Oral dosering:

- DNA skader i mave-tarmkanalen

- ingen systemiske DNA skader

- Kræft: forøget cellevækst og tumorer i mave-tarmkanalen. Ingen systemisk kræftfremkaldende effekt

Humane data: Et review konkluderede at formaldehyd påvirker reproduktionen. Ingen mekanisme blev foreslået.

Konklusion: Lokal effekt

Formaldehyd: Centralt dyrestudie

2-års rottestudie med formaldehyd i drikkevand.

50 hanner og 50 hunner i hver gruppe

Koncentrationer: 0, 20, **260** og 1900 mg/l

Doser for hanner: 0, 1.2, **15** and 82 mg/kg IgV/dag

Doser for hunner: 0, 1.8, **21** and 109 mg/kg IgV/dag

Effekter: Nedsat indtag af vand. Adskillige andre effekter der sandsynligvis skyldes det nedsatte vandindtag

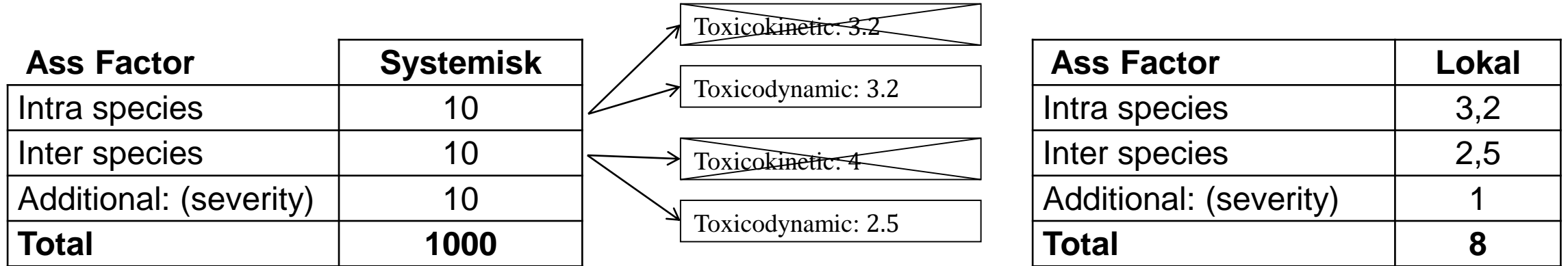
Højeste dose: Histopatologiske ændringer i mave-tarmkanalen. Total weight of evidence either "not carcinogenic by oral exposure" or "evidence considered to be insufficient"

NOAEL: 260 mg/l equivalent til 15 mg/kg IgV/dag

(Soffritti studies not considered)

Formaldehyd

NOAEL: 260 mg/l/dag equivalent to 15 mg/kg lgv/dag



Systemisk

$$\text{TDI} = 15/1000 = 0,015 \text{ mg/kg lgv/dag}$$

$$\text{Vægt 70 kg: } 0,015 \cdot 70 = 1,05 \text{ mg/person/dag}$$

Vandindtag 2l,

10% formaldehyd allokeres til drikkevand

$$\text{TC: } (1,05/2) \cdot 10/100 \text{ } \mathbf{0.05 \text{ mg/l}}$$

Lokal

$$\text{TC: } 260/8 = 32,5 \text{ mg/l } \approx \mathbf{30 \text{ mg/l}}$$

Tak

Spørg løs!