

---

## Vintermødet i Toxicology Forum 1996

*Ib Knudsen, Institutchef, Institutet for Toksikologi, Levnedsmiddelstyrelsen.*

---

Toxicology Forum er - som navnet siger - et forum, hvor aktuelle toksikologiske/regulatoriske problemstillinger lægges frem og drøftes mellem videnskabsmænd fra nationale administrationer, universiteter og sektorforskningsinstitutter, samt videnskabsmænd og administratører fra industrien. Toxicology Forum blev grundlagt i 1975 af professor Philippe Shubik fra Oxford Universitet i England, netop med det formål at være et forum for debat. Der kommer således aldrig resolutioner eller meninger fra Toxicology Forum. Selskabet holder 3 årlige møder: et vintermøde i Washington D.C., et sommermøde i Aspen, Colorado og et årligt møde et eller andet sted i Europa, hyppigst Oxford. Selskabet ledes stadig af professor Shubik, der til at hjælpe sig har en bestyrelse bestående af 1/3 medlemmer fra videnskabelige regeringsinstitutioner, 1/3 fra universiteter og 1/3 fra industrien.

Møderne - herunder vintermødet den 19.-21. februar i Washington, D.C, USA, som jeg her skal omtale - lægger vægt på at være meget aktuelle, således at toksikologiske/mikrobiologiske problemstillinger, der i øjeblikket er under udvikling eller forandring, fremlægges og drøftes af repræsentanter fra de nationale administrationer, universiteterne og industrien.

Den første session i Washington rejste spørgsmålet, om der er behov at reformere godkendelsesprocessen for levnedsmiddelingredienser. I USA udspringer behovet delvis af den såkaldte Delaney Clause, der stammer tilbage fra 60'erne og - enkelt formuleret - siger, at intet tilsætningsstof må godkendes til brug i menneskeføde, såfremt det, uanset dosis, administrationsvej eller mekanisme, kan give anledning

til kræft i forsøgsdyr. I mange år - de sidste 20 - har det været forsøgt at få kongressen til at ændre denne lov, så dens formuleringer kan tage højde for ny viden om kræftmekanismer, doseringsveje og dosis-respons sammenhænge, men hidtil forgæves. Det blev også diskuteret, om ADI-konceptet (Acceptable Daily Intake) i sin nuværende form burde reformeres, hvordan reevalueringsprocesserne burde forløbe, om FDA kunne anvende eksterne evaluatører af de toksikologiske data og om sagsbehandlingstiden kunne nedbringes. **Dr. Rulis** fra FDA fremhævede, at tilsætningsstoffers godkendelse alene baseres på deres sikkerhed, ikke på en afbalancering overfor fordele. Han fremhævede vigtigheden af, at industrien forstår datakravene, at FDA har en tilstrækkelig stab og mulighed for tilstrækkelig høj prioritering samt at der er gennemsigtighed i processen. Han understregede, at beslutningerne må baseres på videnskaben efter en fair evaluering af alle data. Han understregede samtidig, at en vis residual-mængde af usikkerhed altid må tolereres. Fra FDA's side blev det fremhævet, at FDA's vurderinger står overfor en række reformer: yderligere stillingtagen til bagatelgrænser ("threshold of regulation"), udformning af policy for genteknologisk modificerede produkter, modernisering af GRAS-processen (Generally Recognized as Safe) med forslag maj 1996, øget hensyntagen til miljøet med forslag juni 96, øget anvendelse af eksterne eksperter (brugt f.eks. til Olestra) og vurdering af alternative modeller for sikkerhedsmæssig vurdering af nye levnedsmidler.

**Professor Sanford Miller**, tidligere FDA, nu University of Texas fremhævede, at sikkerhed("safety") fra et regulatorisk synspunkt er

---

en syntese af videnskabelige data, samfund, kultur, politik, lov og økonomi, og at sikkerheden vil være et punkt på en kontinuerlig linie, der går fra skadeligt (0) til sikkert (100%).

**Dr. Pauli**, FDA, talte om "treshold of regulation" og sagde, at denne fremgangsmåde er nødvendig for at opstille en prioritering. Det drejer sig om en sikkerhedsvurdering uden toksikologiske data af stoffer, som forekommer i meget små mængder, hvor FDA balancerer mellem sandsynligheden for at tage en forkert beslutning overfor det slet ikke at tage nogen beslutning p.g.a. manglende ressourcer! Han fremhævede, at GRAS-princippet (Generally Recognized As Safe) er et andet administrativt system med en indbygget bagatelgrænse. Dette princip er vigtigt for at se på genteknologisk modificerede levnedsmidler, hvoraf FDA i dag har afsluttet konsultationerne for omkring 20 produkter med bemærkningen, at forandringerne ikke giver anledning til at bede om yderligere data.

Den næste session handlede om methyl-T-butylether (MTBE), som er et af de mest anvendte stoffer i reformuleret benzin, og som hæver iltindholdet i brændstoffet, specielt i vintermånederne. Herved bliver bilernes udstødning renere, men samtidig skal det vurderes, om MTBE i sig selv har ulemper. Stoffet lugter og har derved provokeret spørgsmål om effekt af akut inhalation og kræftisiko ved længere tids eksponering. MTBE er ikke mutagen, men høje doser kan give nyreskader i visse rottestammer samt lymfomer/leukæmi ved mekanismer, som ikke synes relevante for mennesker. Sessionen påviste vanskelighederne ved at erstatte gamle giftige stoffer med nye stoffer med visse (diskutable?) effekter.

Den flg. session omhandlede brugen af transgene mus til analyse af den molekylærbiologiske basis for kræftprocessen. En række foredrag belyste anvendeligheden af specifikke transgene mus til specifikke problemstillinger.

**Dr. Tennant** fra NIEHS talte om mulighederne for at anvende 2 af disse modeller til at erstatte det 2-årige langtids-forsøg i gnavere: "The goal of this strategy is not to identify more carcinogens, but to identify carcinogens more effectively". Han foreslog en strategi med anvendelse af 2 transgene muselinier, den ene til mutagene stoffer, nemlig p53+/-linien og til ikke-mutagene stoffer TG.AC-musen, hvor hudcellerne er genetisk initierede til dannelse af hudcancer efter eksponering for promoterende stoffer. Den foreløbige evaluering af dette approach er publiceret i *Environmental Health Perspectives* 1995;103:942-950. **Dr. Contrera**, FDA, lagde op til, at det ene 2-årige langtidsforsøg i gnavere for lægemidler kunne erstattes af mekanistiske studier samt et *in vivo* korttidscarcinogenforsøg, som f.eks. kunne anvende ovennævnte transgene musestammer.

**Dr. Jack Fowle**, EPA, talte om EPA's risikokarakteriseringspolicy, der er baseret på det synspunkt, at "science cannot tell what the safe level is". Derfor er det vigtigt - fremhævede Jack Fowle - at risikokarakteriseringen er klar, gennemskuelig, konsistent og ræsonnabel. EPA har nedsat en arbejdsgruppe til at udvikle guidelines for, hvordan farlighedsidentifikation, dosis-respons vurdering og eksponeringsvurdering kan indgå i en samlet risikokarakterisering. Disse guidelines vil i de kommende måneder blive fremlagt på workshops og i rundbordsdiskussioner, hvorefter de vil blive udformet som retningslinier, en proces, der forventes at tage mindst 1 år.

**Dr. Hall** præsenterede National Research Council's Report on Naturally Occurring Carcinogens, som var udkommet ugen i forvejen, og som jeg fik et eksemplar med hjem af. Rapporten gennemgår art og forekomst af naturligt forekommende carcinogener i levnedsmiddelplanter, et arbejde, der kan vise sig yderst nyttigt for diskussioner i forbindelse med krav til sikkerhed af levnedsmidler. Dr. Hall's samlede konklusion var, at samfundet sætter forskellige

---

standarder for sikkerhedskrav til naturligt forekommende carcinogener og til syntetiske carcinogener.

**Dr. Wu** fra EPA fortalte om EPA's IRIS data base, hvor IRIS står for Integrated Risk Information System. IRIS-databasen blev etableret i 1986 og er nu en on-line database med farlighedsidentifikation og dosis-respons assessment for mere end 500 miljøforureninger. Den indgår som en del af TOX-LINE, men jeg forstod, at den også ville være tilgængelig på andre måder, som nok bedst kan opklares ved en henvendelse til EPA.

**Dr. Schalie**, EPA, gennemgik arbejdet med udvikling af økologiske risikovurderingsretningslinier ved EPA, og **dr. Garrett**, EPA, fortalte om arbejdet i National Committee on Acute Hazardous Exposure. Arbejdet hermed startede i 1985. National Academy of Sciences har udarbejdet retningslinier for udvikling af de såkaldte AEGL-værdier (Acute Exposure Guideline Levels), som forhåbentlig kan erstatte dokumenter fra f.eks. en række medicinske

selskaber. På længere sigt er værdien af nationale AEGL-værdier, at de er ensartede, baseret på bred videnskabelig konsensus og med accept i offentligheden og den private sektor, og endelig kan anvendes i internationalt samarbejde.

Denne gennemgang fra mødet skulle give et indtryk af disse møders bredde, men en bedre forståelse af den videnskabelige dybde vil kunne opnås ved at læse transskriptet fra Toxicology Forum's møde. Transskriptet fra vintermødet i Washington D.C. er endnu ikke kommet, men forventes at foreligge inden udgangen af maj måned.

Transskriptet kan bestilles hos:

Charlene A. Pretty, The Toxicology Forum,  
Suite 800  
1575 Eye Street, N.W. Washington, D.C.  
20005, 202-659-003, USA

Fax: 001 202 789 7594