



IL PROCESSO DI “CHEMICAL RISK ASSESSMENT” SECONDO IL REGOLAMENTO REACH

L'utilizzo delle informazioni di output nelle valutazioni di impatto ambientale e impatto sanitario.

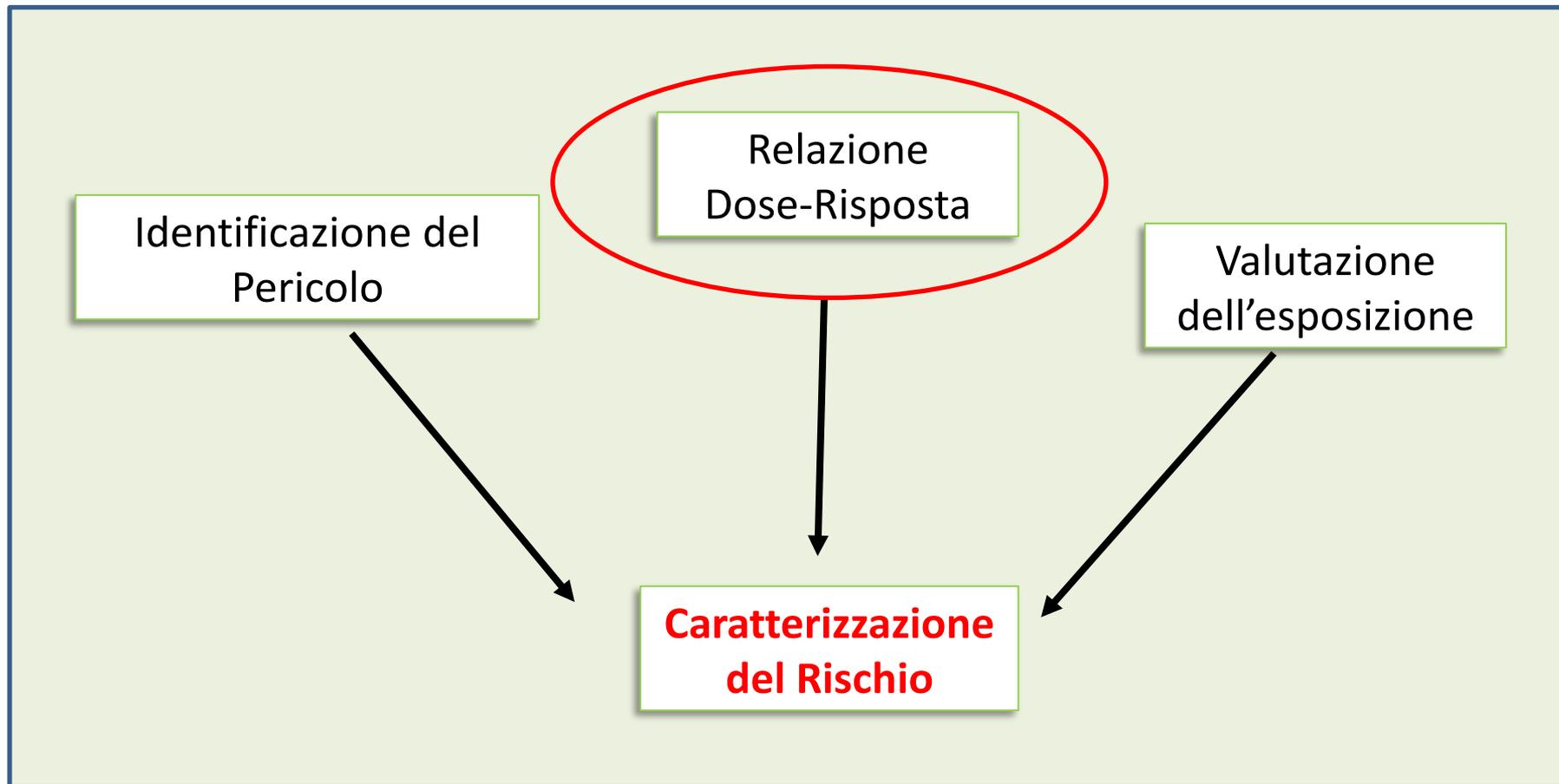
Udine 7-8-9 ottobre 2019

La relazione dose-risposta e la caratterizzazione del rischio

Maria Teresa Russo

Istituto Superiore di Sanità

Valutazione del Rischio



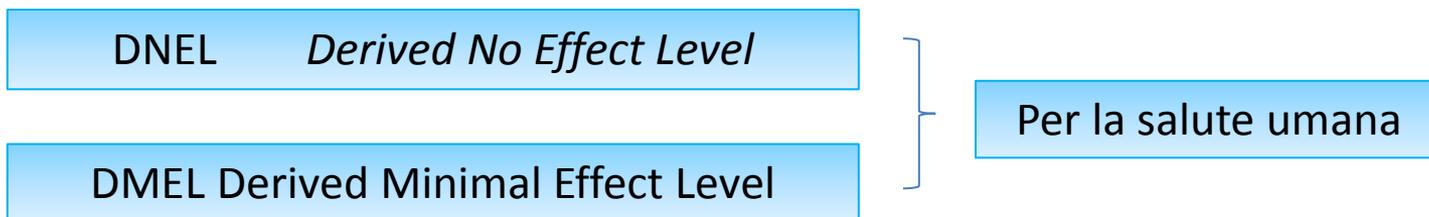
La valutazione del rischio è un processo a quattro fasi che prevede l'identificazione del pericolo, la caratterizzazione della relazione dose-risposta, la valutazione dell'esposizione e la caratterizzazione del rischio.

Valutazione dose-risposta: Il descrittore della dose

La stima del rapporto tra la dose (o livello di esposizione) di una sostanza e l'incidenza/gravità di un effetto. Definire cioè la dose alla quale si verifica l'effetto avverso: «è la dose che fa il veleno» Paracelso



Obiettivo



Il concetto di DNEL è stato introdotto dal regolamento REACH e definisce il livello derivato di non effetto.

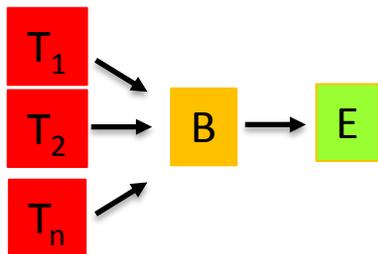
I livelli di esposizione ai quali l'essere umano può essere esposto senza rischi.

Valutazione dose-risposta: eventi multi-step o single-step

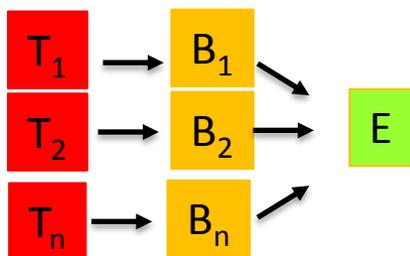
1. Interazione singola con singolo bersaglio
(per es. DNA)



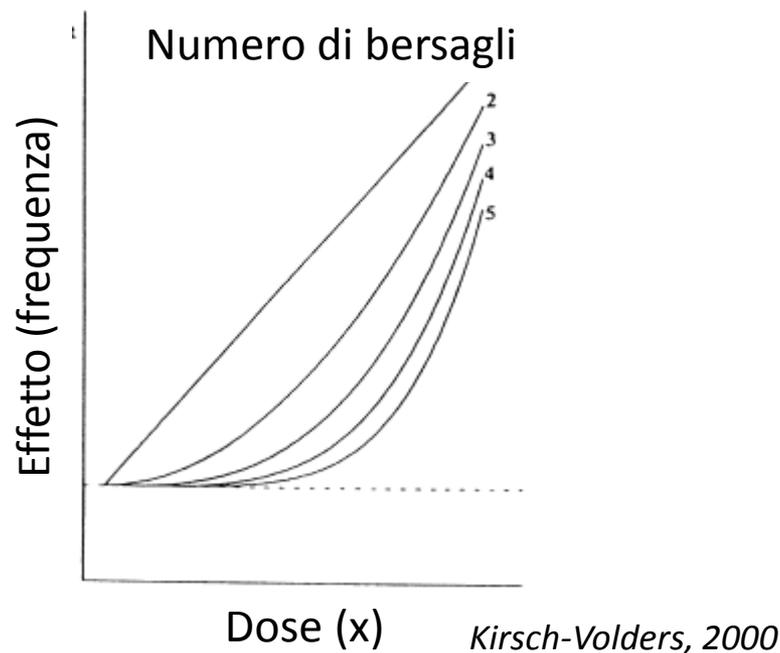
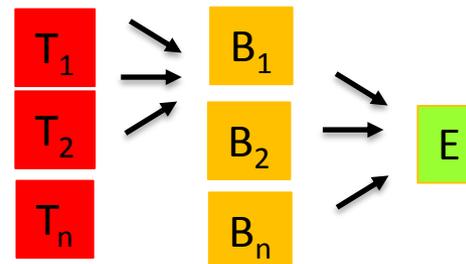
2. Interazioni multiple con singolo bersaglio
(per es. centrioli)



3. Interazioni singole con bersagli multipli
(per es. topoisomerasi)

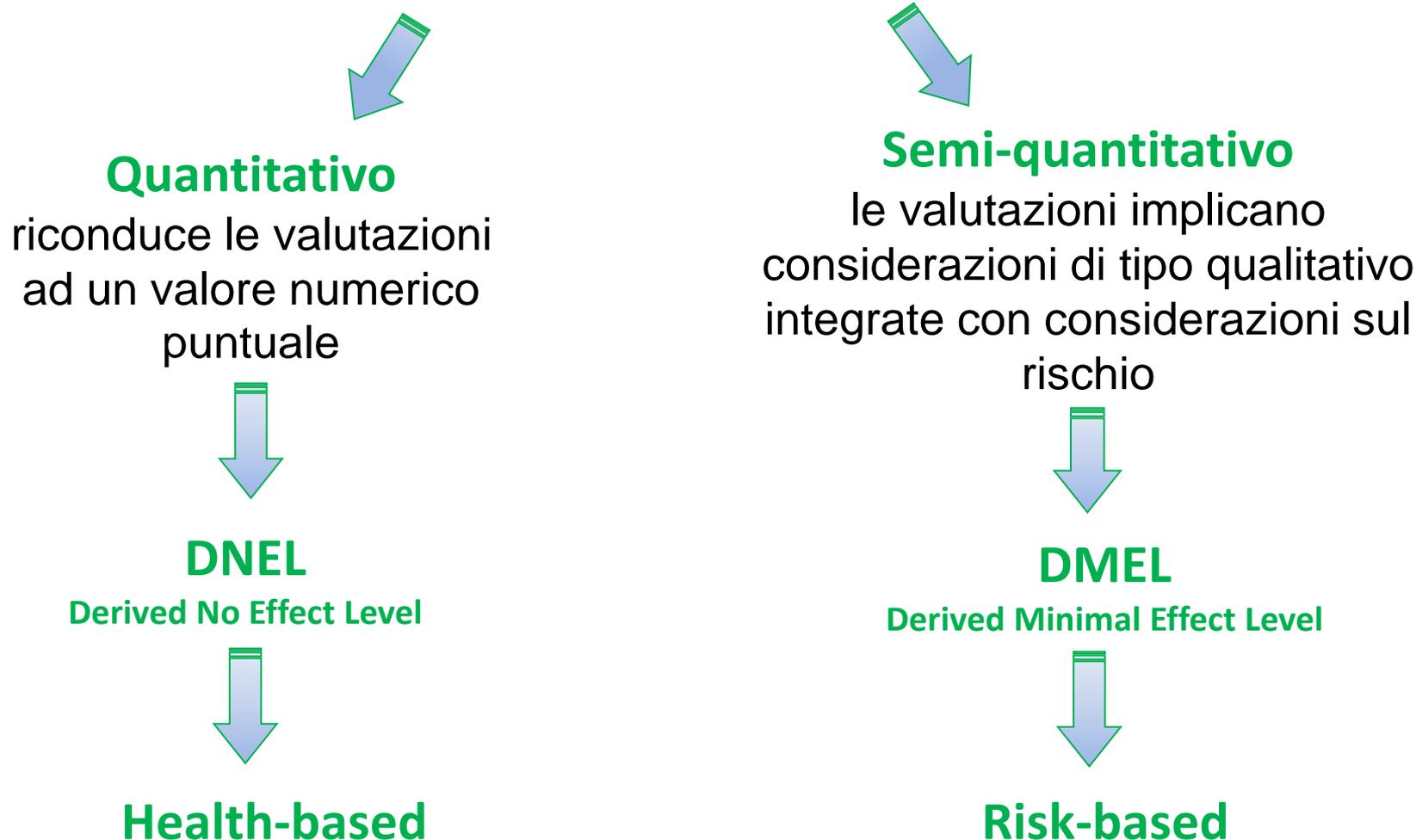


4. Interazioni multiple con bersagli multipli
(per es. il fuso mitotico)

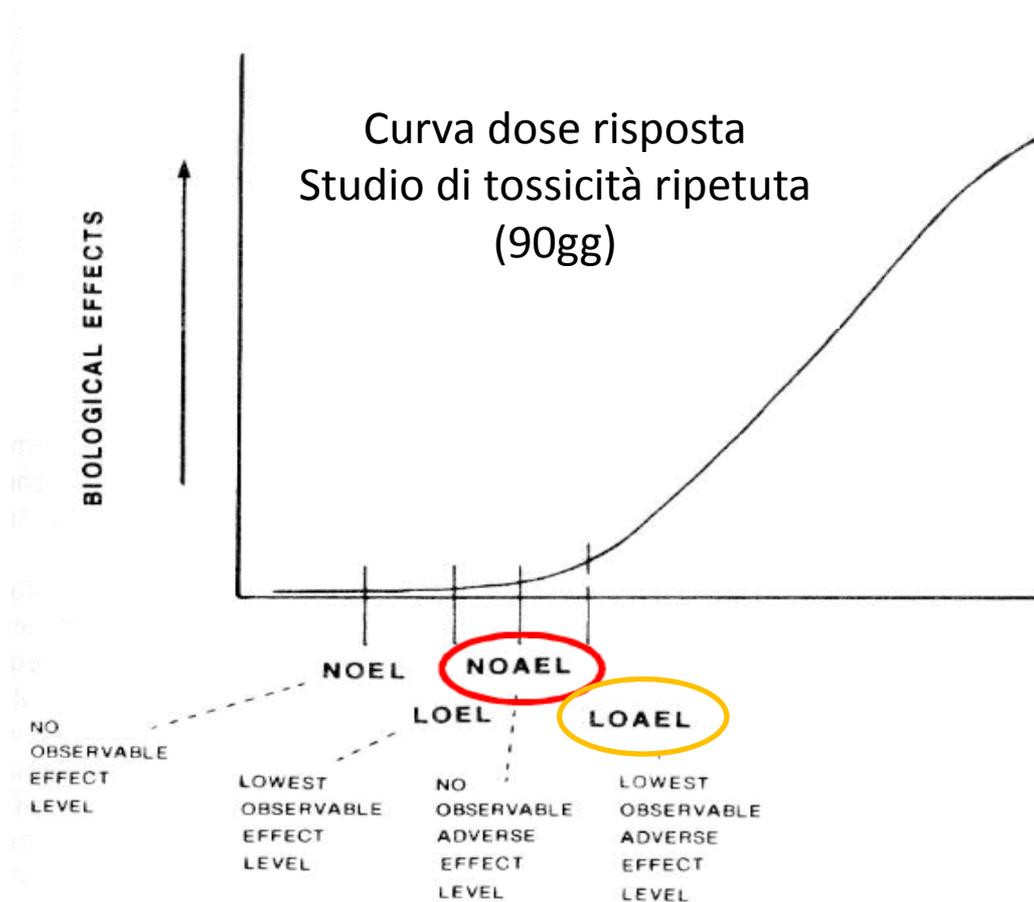


Valutazione del rischio per la salute umana in ambito REACH

Valutazione del Rischio



Valutazione dose-risposta: eventi multi-step



Scelta dell'effetto critico

Tipo di studio	Via di somministrazione	Specie
Tossicità acuta	Orale/Inalatoria/dermale	Ratto/topo/Coniglio
Tossicità breve termine (28 giorni-90 giorni)	Orale + altra via se appropriato	Ratto e un non roditore
Tossicità cronica (lungo termine 1-2 anni)	Orale + altra via se appropriato	Ratto e altro mammifero
Tossicità riproduttiva (lungo termine, multigenerazioni)	Orale o percutanea	Coniglio e ratto/topo
Cancerogenesi	Orale/Inalatoria/dermale	Ratto/topo
Studi di neurotossicità	Orale + altra via se appropriato	Mammiferi
Mutagenesi <i>in vitro e in vivo</i>	Orale/inalatoria/dermale/i.p.	Ratto/topo
Metabolismo	Orale o percutanea	Mammiferi

Qual è l'effetto avverso?

Parametri di scelta dell'effetto critico

- ✓ è presente alle dosi più basse.
- ✓ è rilevante dal punto di vista tossicologico
 - ✓ è dose-dipendente;
- ✓ è correlato ad effetti che si verificano a dosi più elevate (i.e. aumento delle transaminasi epatiche seguita da ipertrofia epatocellulare o necrosi)
 - ✓ Coerenza del quadro generale;
- ✓ Presenza degli effetti in un numero elevato di animali per gruppo;
 - ✓ Presenza in entrambi i sessi

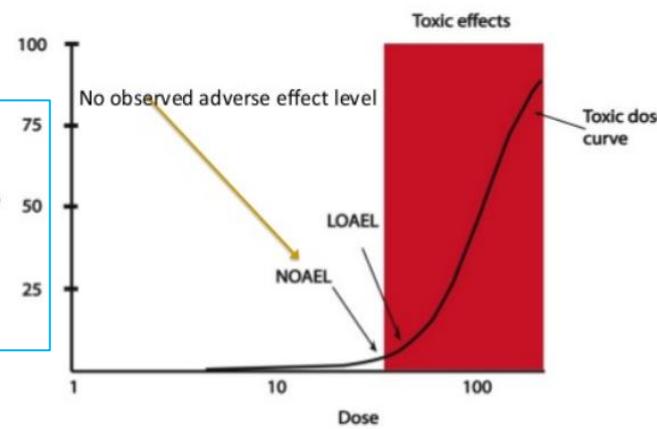
Qual è il descrittore di dose dell'effetto critico?

La prevenzione dell'effetto critico vale a maggior ragione anche per gli altri effetti

Il descrittore della dose

Effetto con soglia

- Gli studi permettono di definire:
- LD/LC50
 - **LOAEL** (Lowest Observed Adverse Effect Level)
 - **NOAEL** (No Observed Adverse Effect Level)



DNEL

?

Valutazione dose-risposta: 'Assessment Factors'

Sono dei fattori di correzione che permettono di indirizzare le incertezze nell'estrapolazione dei dati sperimentali alla reale situazione dell'esposizione umana, tenendo conto della variabilità e dell'incertezza.

Qualsiasi scelta per un fattore di valutazione dovrebbe essere spiegato nel modo più trasparente possibile nel rapporto sulla sicurezza chimica (CSR).

AF vengono assegnati per tenere conto di:

- Differenze tra le specie (animale vs uomo);
- Variabilità dei dati sperimentali all'interno della stessa specie;
- Differenze nella durata dell'esposizione;
- Problemi legati alla dose-risposta;
- Qualità dell'intero set di dati.

Valutazione dose-risposta: 'Assessment Factors'

Table R. 8-6 Default assessment factors

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 ^{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
	- subacute 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 and consistency of the available data	1 ^d	1 ^d
	- issues related to reliability of the alternative data	1 ^e	1 ^e

^a AS = factor for allometric scaling (see [Table R. 8-3](#))

^b Caution should be taken when the starting point is an inhalation or diet study

^c Not always covering for very young children; see text for deviations from default

^d See text for deviations from default

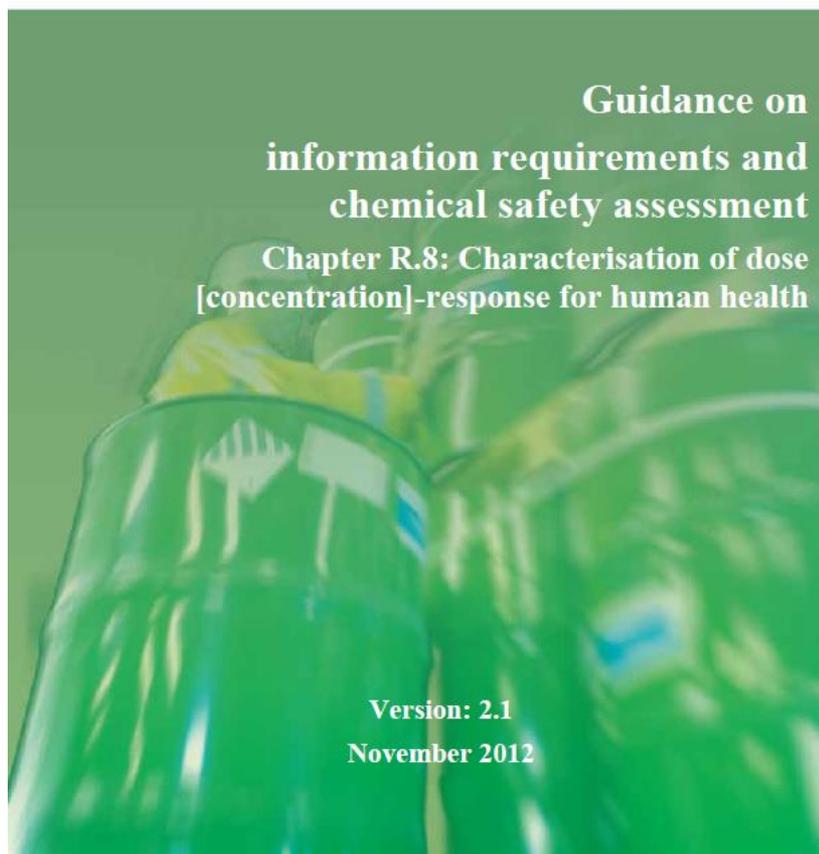
^e Special consideration needed on a case-by-case basis

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

^g for effects on skin, eye and GI tract via local metabolism; for effects on respiratory tract

^h for effects on respiratory tract.

ECHA Guidance R.8; ECHA, 2012



Guidance on information requirements and chemical safety
assessment

Appendix to Chapter R.8: Guidance for preparing a
scientific report for health-based exposure limits at
the workplace

Version 1.0
August 2019



Valutazione dose-risposta: 'Assessment Factors'

$$\text{DNEL} = \frac{\text{N(L)OAEL}}{\text{AF}_{\text{inter}} * \text{AF}_{\text{allom}} * \text{AF}_{\text{intra}} * \text{AF}_{\text{expdur}} * \text{AF}_{\text{exprt}} * \text{AF}_{\text{dose-resp}}}$$

AF_{inter} = interspecies differences

AF_{allom} = allometric factors

AF_{intra} = intraspecies differences

$\text{AF}_{\text{expdur}}$ = exposure duration

AF_{exprt} = route of exposure

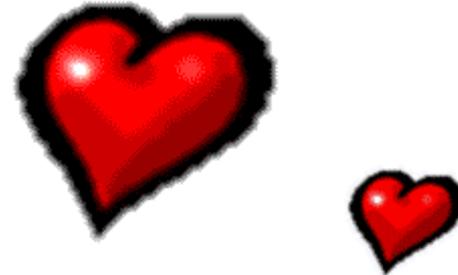
$\text{AF}_{\text{dose-resp}}$ = uncertainties nature of effects/quality of data

'Assessment Factors'

AF_{allom} = allometric factors

If no substance-specific data are available, it is suggested as a default to correct for differences in metabolic rate (allometric scaling) :

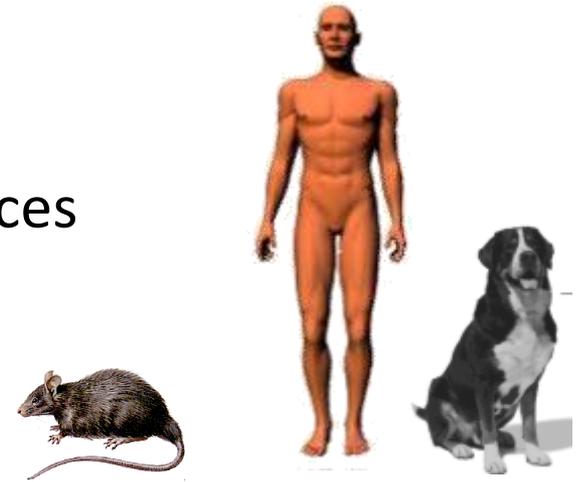
- 7 mouse
- 4 rat
- 3 Guinea pig
- 2.4 rabbit
- 2 monkey
- 1.4 dog



'Assessment Factors'

AF_{inter} = non allometric interspecies differences

LG R.8 recommends **2.5**



AF_{intra} = intraspecies differences

LG R.8 recommends **5** for workers
and **10** for general population



ECHA Guidance R.8; ECHA, 2012

AF_{expdur} = exposure duration differences

LG R.8 recommends the following extrapolations:

6 from subacute to chronic

3 from subacute to sub/semichronic

2 from sub/semichronic to chronic



AF_{exprt} = route of exposure differences

LG R.8 recommends a factor of 0.5 for dermal/oral to inhalatory extrapolation

and 2 for inhalatory to dermal/oral



inalazione



ingestione



cutaneo

Quanti DNEL?

✓ Ciascuna popolazione

Lavoratori

Consumatori /popolazione generale

Popolazione soggetta ad esposizione indiretta attraverso l'ambiente

✓ Gruppi vulnerabili

Bambini

Donne in gravidanza

✓ Vie di esposizione

Inalatoria

Orale

Dermale

✓ Tipo di effetto

Locale

Lungo termine

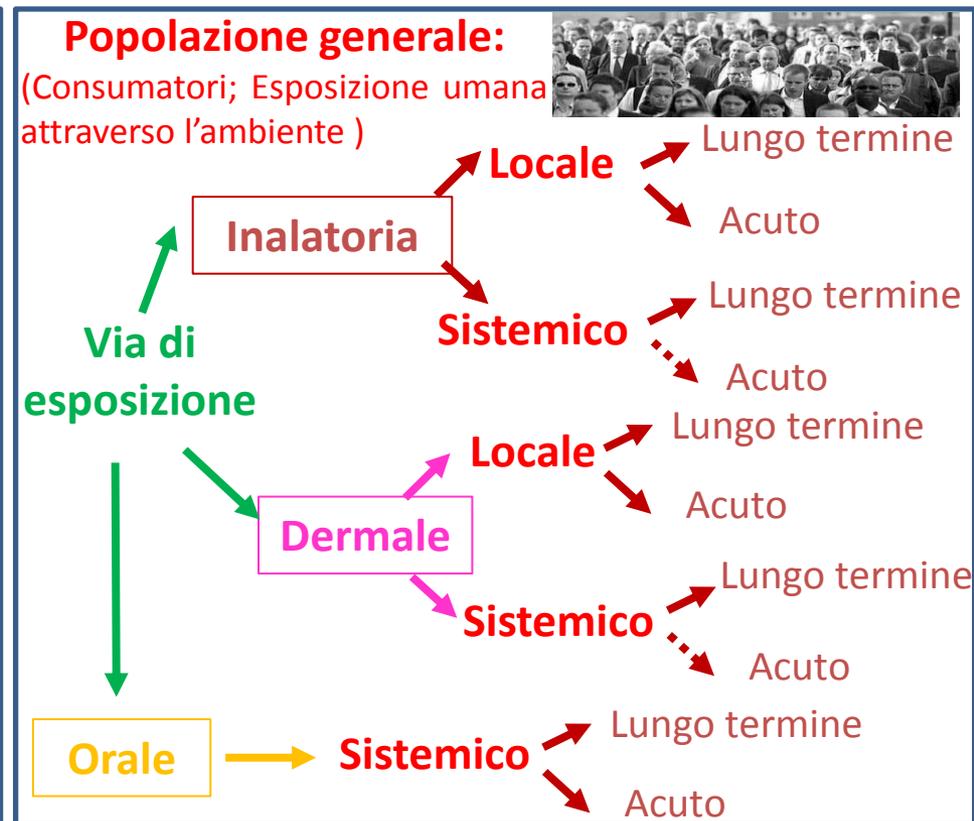
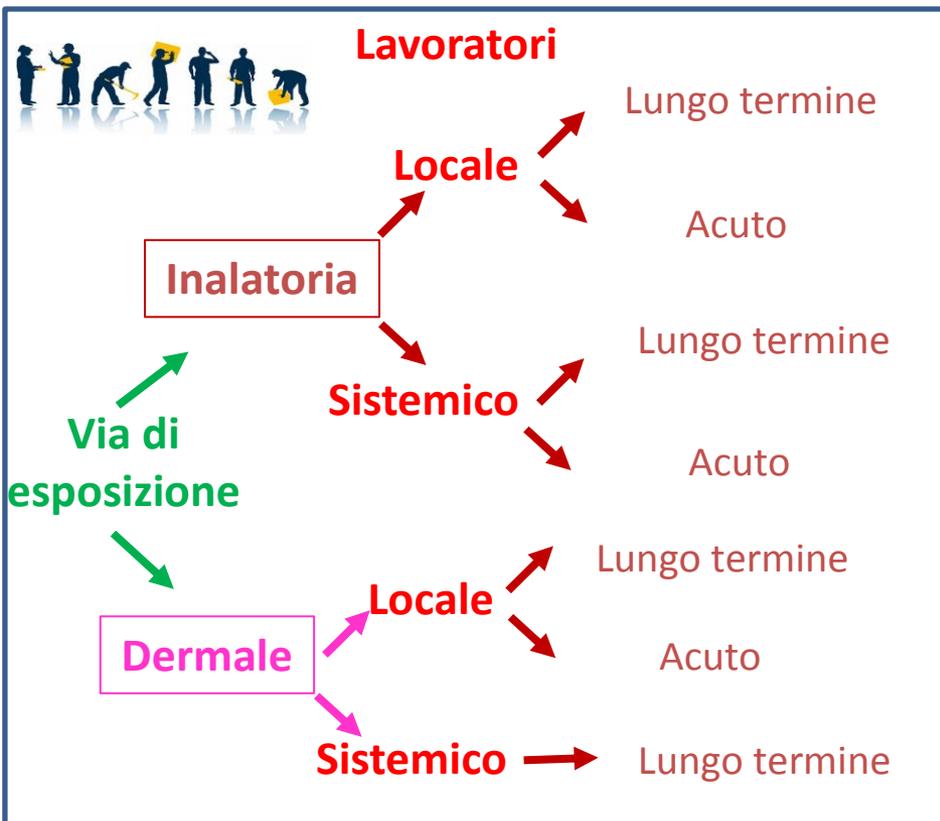
Acuto

Sistemico

Lungo termine

ECHA Guidance R.8; ECHA, 2012

Valutazione dose-risposta: DNEL



I DNELs stabiliti per esposizioni croniche (derivati sulla base di studi tossicologici a lungo termine) sono più bassi dei DNEL derivati da studi di tossicità acuta e pertanto coprono anche le esposizioni di durata minore.

Esempi di DNEL nel CSR

Lavoratori

INHALATION Exposure	Threshold	Most sensitive study
Systemic Effects		
Long-term:	(DNEL) 620 µg/m ³	repeated dose toxicity
Acute /short term:	(DNEL) 46 mg/m ³	acute toxicity
Local Effects		
Long-term:	No hazard identified	
Acute /short term:	No hazard identified	
DERMAL Exposure	Threshold	Most sensitive study

Systemic Effects		
Long-term:	Hazard unknown (no further information necessary)	
Acute /short term:	Hazard unknown (no further information necessary)	
Local Effects		
Long-term:	Hazard unknown (no further information necessary)	
Acute /short term:	Hazard unknown (no further information necessary)	

Hexafluoropropene cas 116-15-4

Popolazione generale

INHALATION Exposure	Threshold	Most sensitive study
Systemic Effects		
Long-term:	(DNEL) 150 µg/m ³	repeated dose toxicity
Acute /short term:	(DNEL) 34 mg/m ³	acute toxicity
Local Effects		
Long-term:	No hazard identified	
Acute /short term:	No hazard identified	
DERMAL Exposure	Threshold	Most sensitive study

Systemic Effects		
Long-term:	Hazard unknown (no further information necessary)	
Acute /short term:	Hazard unknown (no further information necessary)	
Local Effects		
Long-term:	Hazard unknown (no further information necessary)	
Acute /short term:	Hazard unknown (no further information necessary)	

<https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.003.753>

Esempio di calcolo del DNEL inalatorio per i lavoratori e per la popolazione generale

1/3

DNEL inalatorio lungo termine effetti sistemici

Quali sono i dati tossicologici?

POD	specie	Durata	NOAEL
Studio tossicità ripetuta	Topo	90 day	61.4 mg/m ³

Effetti su rene

Correzione del NOAEL per tenere conto delle differenze nelle condizioni sperimentali e nei volumi respirati tra topo e uomo

Esempio

2/3

Species/ Physiological parameters	Rat	Human
Body weight	250 g	70 kg
Respiratory volume (standard; sRV)	0.2 l/min/rat = allometric scaling ^a 0.8 l/min/kg bw →	0.2 l/min/kg bw
for relevant duration:		
6 h exposure	0.29 m ³ /kg bw	5 m ³ /person
8 h exposure	0.38 m ³ /kg bw	6.7 m ³ /person
24 h exposure	1.15 m ³ /kg bw	20 m ³ /person
Respiratory volume light activity for worker (wRV)		
8 h exposure		10 m ³ /person

Lavoratori

$$6/8=0,75$$

$$6.7/10=0,67$$

Popolazione generale

$$6/24= 0,25$$

Lavoratori

$$\text{NOAEL}=61,4 \text{ mg/m}^3$$



$$\text{NOAELcorr}=61,4*0,75*0,67=30,8 \text{ mg/m}^3$$

Popolazione Generale

$$\text{NOAEL}=61,4 \text{ mg/m}^3$$



$$\text{NOAELcorr}=61,4*0,25=15,35 \text{ mg/m}^3$$

Quali AF si applicano?

AF_{allom} = allometric factors

1 Rat to Human

AF_{inter} = non allometric interspecies differences

2,5 remaining differences

AF_{intra} = intraspecies differences

5 For worker 10 For general

AF_{expdur} = exposure duration differences

2 from sub/semichronic to chronic

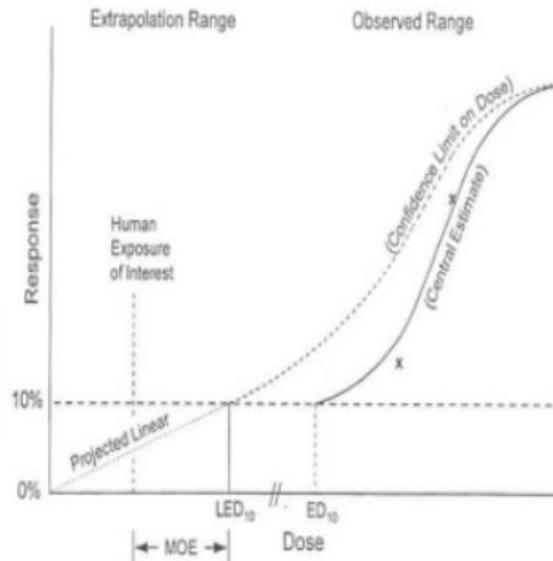
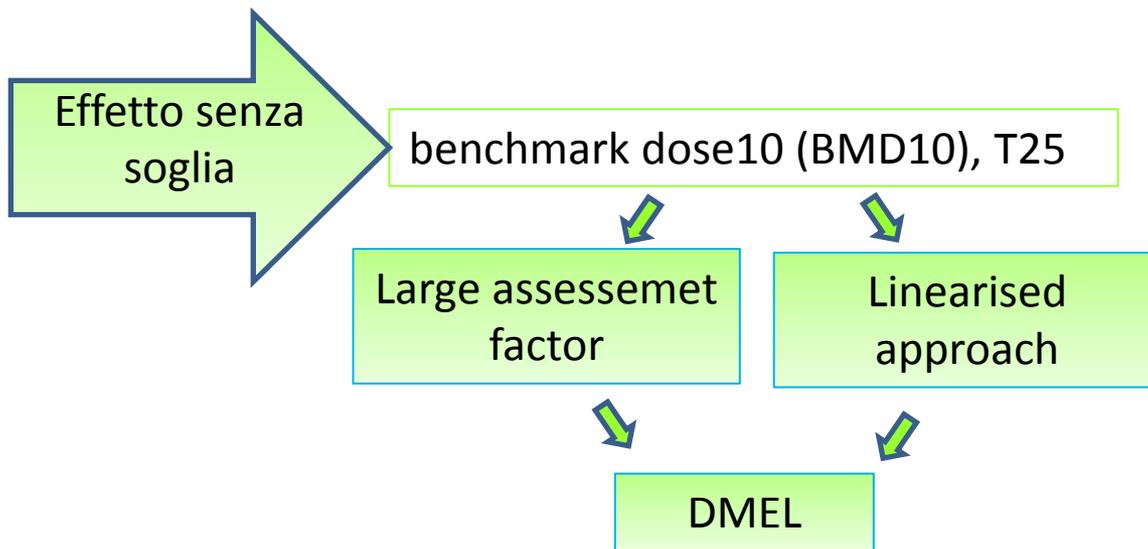
$AF_{quality}$ = quality of data

2 assenza di test specifici Repro

	POD	NOAELcorrect	AF	DNEL
Lavoratori	61,4mg/m ³	0,67X0,75	1*2,5*5*2*2=50	0,62 mg/m ³ (0,1ppm)
Popolazione generale	61,4 mg/m ³	0,25	1*2,5*10*2*2=100	0,15 mg/m ³ (0,02 ppm)

Valutazione dose-risposta: eventi single-hit

Il descrittore della dose



Dose	1x10 ⁻⁵	Rischio tollerabile	lavoratori
	1x10 ⁻⁶	Rischio tollerabile	Popolazione generale

Caratterizzazione del rischio

Le informazioni sulla relazione dose-risposta sono combinate con le informazioni sull'entità dell'esposizione al fine di stimare la probabilità con cui tali effetti possono verificarsi nella popolazione esposta (uomo, animali o ambiente) ad una data sostanza.

RCR
Risk Characterization Ratio



Threshold effects

$$\frac{\text{Exposure}}{\text{DNEL}} < 1$$

Rischio è adeguatamente controllato

RCR



No threshold effects

Exposure

$$\frac{\text{Exposure}}{\text{DMEL}} < 1$$

Il livello di Rischio è di bassa preoccupazione

1×10^{-5}	Rischio tollerabile	lavoratori
1×10^{-6}	Rischio tollerabile	Popolazione generale

Grazie per l'attenzione

mariateresa.russo@iss.it

REACH AMBIENTE E SALUTE