

VALUTAZIONE DEL RISCHIO SECONDO IL “REACH”

Claudia Bolognesi

Struttura di Cancerogenesi Ambientale

**IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino -
IST**

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro



REACH elementi chiave

- **Registrazione** delle sostanze ≥ 1 ton/yr
Trasparenza del processo e comunicazione
- **Valutazione** delle sostanze
- **Autorizzazione** solo per lo sostanze che destano preoccupazione
- **Restrizioni** - the safety net (Community wide action)
- **Agenzia** per la gestione del processo
- **Focus sulle priorità :**
Sostanze con ampi volumi di utilizzo e altamente pericolose !

REACH Obiettivi

- **Protezione della salute umana ed ambientale**
- **Incremento della trasparenza**
- **Incremento della conoscenza attraverso uno sforzo internazionale**
- **Riduzione dei test sui vertebrati attraverso la condivisione dei dati**
- **Promozione di test senza l'uso di animali**



REPLACEMENT of animals (all living vertebrates except humans) in research with alternative techniques, lower species, or avoiding animal use altogether.

REFINEMENT of scientific procedures to minimize animal suffering, enhancing welfare throughout their lives in the animal house, as well as in research situations.

REDUCTION of the number of animals used by obtaining more information from the same number of animals, or the same amount of information from fewer animals.



Alternative methods



Genotoxicity (July 2010)

The *in vitro* micronucleus (MNvit) assay

Skin irritation (July 2010)

In vitro test methods based on Reconstructed Human Epidermis

Skin sensitisation (July 2010)

The revised OECD Test Guidelines No. 429 describes the Local Lymph Node Assay (LLNA) for skin sensitisation

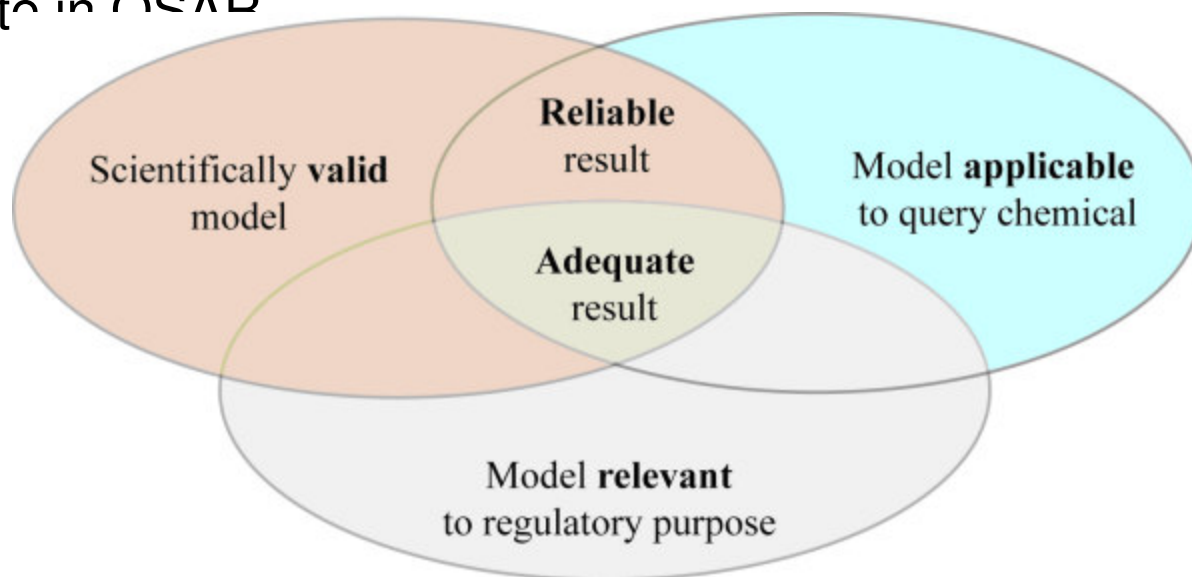
The Draft Test Guideline for the Extended One Generation Reproductive Toxicity Study

A pre-validation study of **three cell transformation assays (CTA)** for carcinogenicity testing has recently been conducted in ECVAM

QSAR

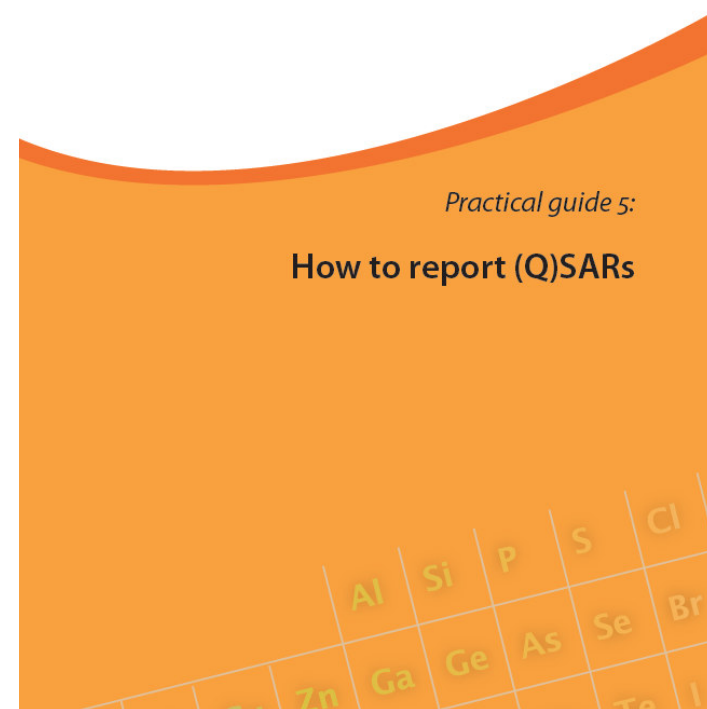
IL principio di base per l'applicazione del QSAR nel risk assessment è che le attività biologiche di un composto chimico dipendano dalla sua natura intrinseca e possano essere direttamente predette dalla sua struttura molecolare e derivate dalle proprietà di composti chimici le cui attività sono conosciute.

I parametri utilizzati nel QSAR sono chiamati descrittori molecolari. Un descrittore molecolare è una proprietà strutturale o chimicofisica di una molecola o di una parte di una molecola che è responsabile di una proprietà della molecola e che è usata come una variabile indipendente in QSAR



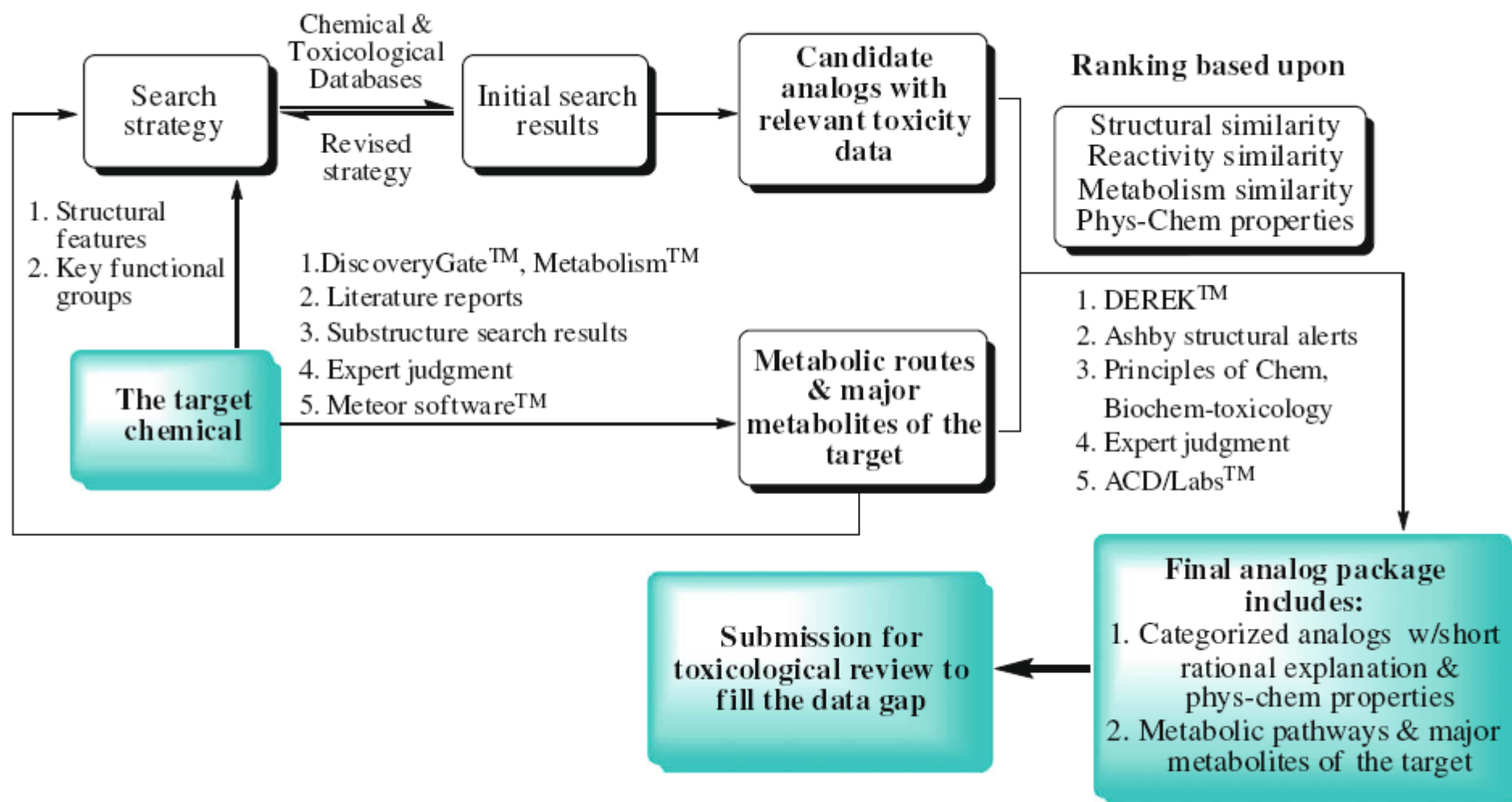
QSAR model

- Dati tossicologici
- Training set
- Calcolo dei descrittori molecolari (DM)
- Interpolazione (trovo la funzione che lega i dati tossicologici ai descrittori molecolari)



DM)

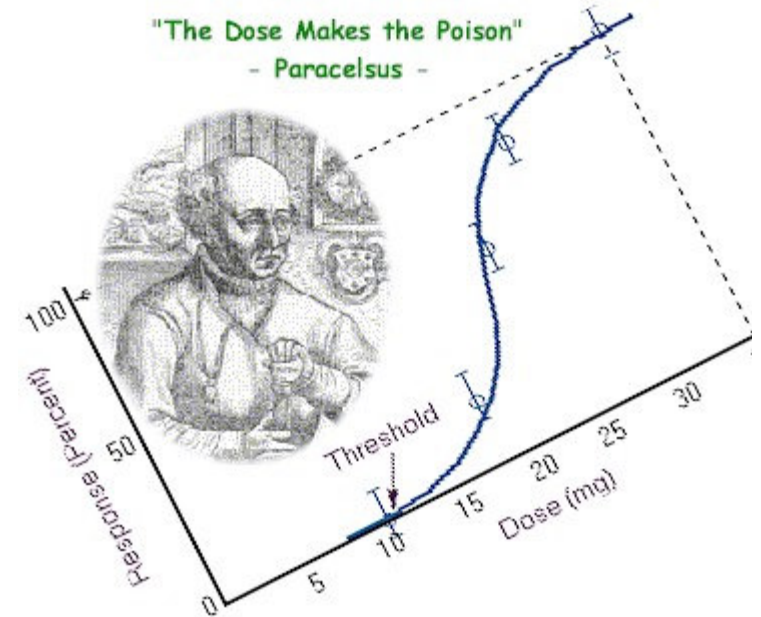
READ ACROSS



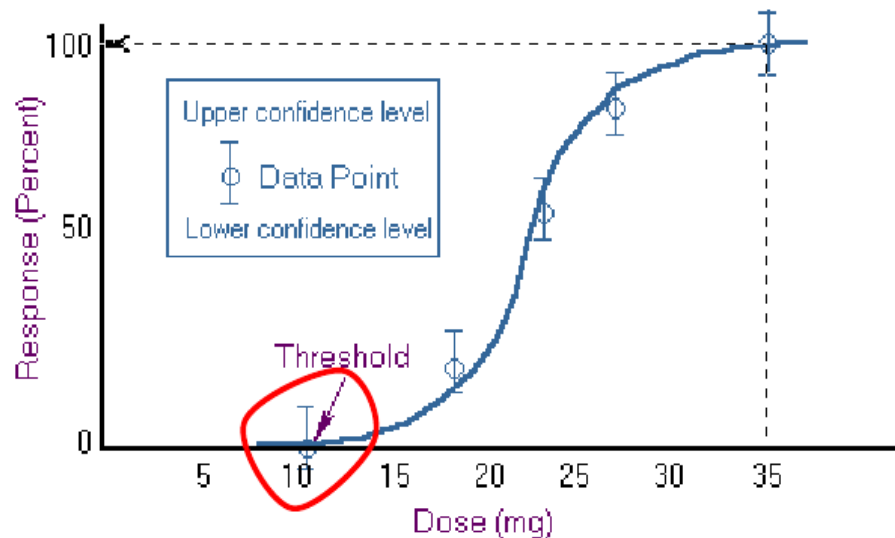
	Health	Environment
1-10t prioritised	<input type="checkbox"/> <i>In vitro</i> skin and eye irritation <input type="checkbox"/> Skin sensitiation <input type="checkbox"/> <i>In vitro</i> mutagenicity <input type="checkbox"/> Acute toxicity (one route)	<input type="checkbox"/> Acute aquatic toxicity – Daphnia <input type="checkbox"/> Biodegradation – biodegradability and hydrolysis <input type="checkbox"/> Acute aquatic toxicity – Algae
10-100t	<input type="checkbox"/> <i>In vivo</i> skin and eye irritation <input type="checkbox"/> Further <i>in vitro</i> mutagenicity <input type="checkbox"/> Sub acute toxicity (28 days) <input type="checkbox"/> Reproductive toxicity screen	<input type="checkbox"/> Acute aquatic toxicity – Fish <input type="checkbox"/> Activated sludge <input type="checkbox"/> Adsorption/desorption screening
100-1000t	<input type="checkbox"/> Further mutagenicity tests <input type="checkbox"/> Sub-chronic toxicity (90-days) <input type="checkbox"/> Further reproductive toxicity tests	<input type="checkbox"/> Long term aquatic toxicity daphnia and fish <input type="checkbox"/> Further degradation and fate/behaviour studies <input type="checkbox"/> Short term effects on terrestrial organisms
>1000t	<input type="checkbox"/> Further mutagenicity tests <input type="checkbox"/> Carcinogenicity <input type="checkbox"/> Chronic toxicity <input type="checkbox"/> Further reproductive toxicity tests	<input type="checkbox"/> Further degradation and fate/behaviour studies <input type="checkbox"/> Long term effects on terrestrial organisms

Valutazione dose-risposta

Caratterizzazione della relazione tra la dose di un composto chimico somministrata o ricevuta e l'incidenza di un effetto tossico nella popolazione esaminata



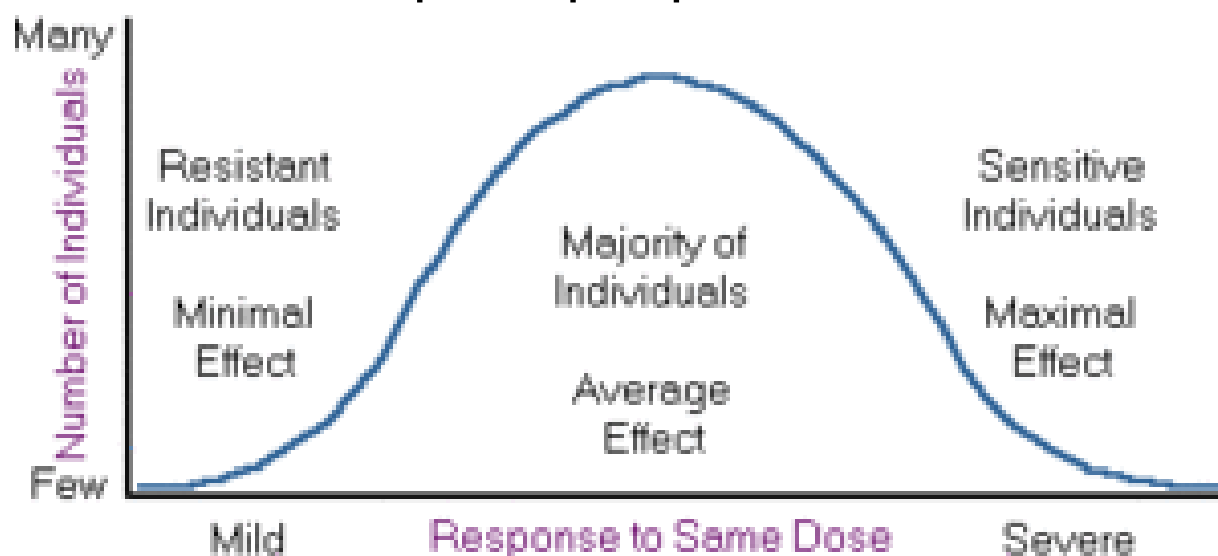
NOAEL: No Observable Adverse Effect Level



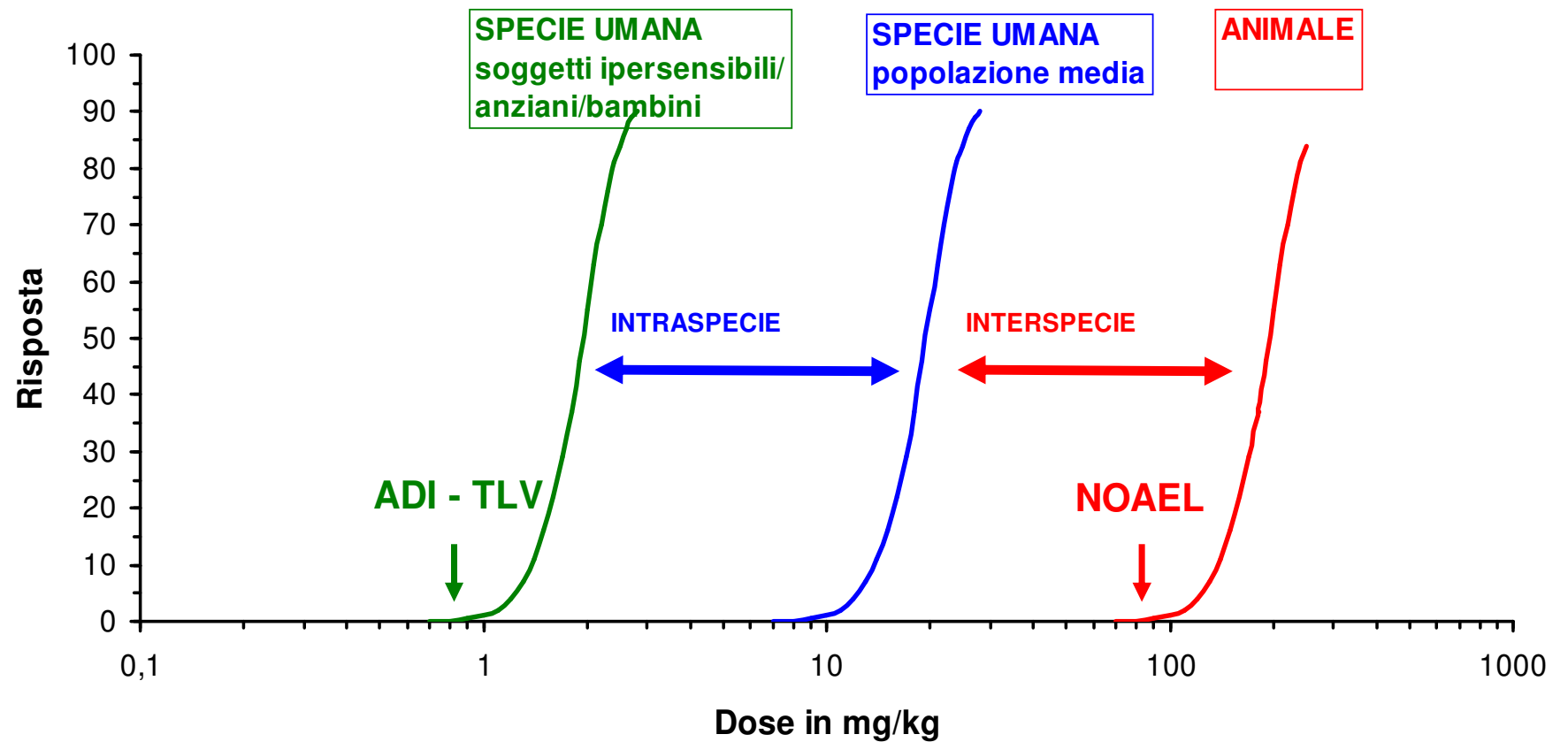
Assessment factors” per l’extrapolazione dei dati sperimentali all’uomo

- Differenze intraspecifiche
- Differenze nella durata dell’esposizione
- Incertezze nella extrapolazione “route-to-route”
- Problemi legati alla curva dose-risposta

(69) Per garantire un grado di protezione sufficientemente elevato della salute umana, in particolare quella della popolazione umana interessata ed eventualmente di talune sottopopolazioni vulnerabili, nonché dell'ambiente, le sostanze che presentano rischi molto elevati dovrebbero essere oggetto di particolare attenzione conformemente al principio precauzionale



curva dose-risposta: dall'animale all'uomo



$$\text{DNEL} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{ASSESSMENT FACTOR(S)}}$$

NOAEL: No Observable Adverse Effect Level

ASSESSMENT FACTOR		DEFAULT VALUE
Inter-species	Correction for differences in metabolic rate per body weight	Allometric scaling
	Remaining differences	2.5
Intra-species	Workers	5
	General population	10
Exposure duration	Subacute to sub/semi-chronic	3
	Sub-/semi-chronic to chronic	2
	Sub-acute to chronic	6
Route-to-route extrapolation	Difference between human and experimental animal exposure route	1
Dose response	Issues related to reliability of the dose-response, incl. LOAEL/NOAEL extrapolation and severity of effect	1

RISK ASSESSMENT

Science-based process.

Characterization of the potential adverse health effects of human exposure to environmental hazard.



$$\text{Risk} = \text{Hazard} \times \text{Exposure}$$

VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA
(Derived No Effect Level – DNEL
Derived Acceptable Effect Level - DAEL)

VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE
(Exposure Scenario – ES)

QUINDI

VALUTAZIONE DELL'ACCETTABILITA'
DELL'ESPOSIZIONE
(Risk Characterization Ratio – RCR)

DNEL Derivation/Refinement

- TIER 1: “Simple” DNEL
- TIER 2: “Standard” DNEL
- TIER 3: “Route-specific” DNEL
- TIER 4: “Duration-specific” DNEL

TIER 1: “simple” DNEL

- Per permettere la derivazione del DNELs da parte di non-esperti e/o PMI, e per screening.
- I DNEL possono essere calcolati in modo semplice applicando UN SINGOLO “Assessment Factor” (1200) ai NOAEL di studi per via orale con trattamento ripetuto

Assessment factor = 1200

- “Allometric scaling” 4 x
- Altre differenze 2.5 x
- Intra-specie 10 x
- Da sub-acuto a cronico 6 x
- Differenze (possibili) in 2
biodisponibilità

EGUALE

1200

TIER 2: derivazione di uno 'standard' DNEL

- Permette di differenziare fra popolazioni esposte (lavoratori e popolazione generale)
- E' meno conservativo del 'simple' DNEL; i "default AF" applicati tengono conto sia delle diverse popolazioni e della diversa durata degli studi

Prerequisiti per il TIER 2:

- Dati minimi
 - Studi di tossicità a 28 o 90 giorni
 - tossicità riproduttiva e/o teratogenesi (screening)
- Gli studi possono anche essere “read across” (fornire giustificazione scientifica)
- Considerare solo la somministrazione per via orale

TIER 3: derivazione di un DNEL ‘route-specific’

- derivazione di DNEL per effetti locali derivandoli da studi “route-specific”
- Richiede maggiore competenza per applicare gli AF
- Può richiedere modificazioni del punto di partenza (NOAEL o LOAEL) per correggere queste differenze
- Può richiedere modificazioni per differenze fra l'esposizione nello studio sperimentale e del lavoratore (8h/d, 5 d/sett) e la popolazione generale (24h/d, 7 d/sett)

Sviluppo di scenari di esposizione (SE)

1. Identificazione degli usi e dei processi, e descrizione
2. Sviluppo di “tentative” SE
3. Valutazione di esposizione e rischi
5. “final” SE
6. Allegato alla SDS

Substance characteristics

Determinant	Examples of parameters (not exhaustive)	Remarks
Substance properties	Molecular weight Molecular size	Gives an indication of bioavailability
Physicochemical properties	Physical state Dustiness Vapour pressure (for liquids) Octanol-water partitioning coefficient	
Biological properties	Degradation (half-life in water, soil, air)	

ES characteristics

Determinant	Examples of parameters (not exhaustive)	Remarks
Life cycle of substance or product	Manufacture or import, synthesis, compounding, formulation, use, service life, waste phase	Identify relevant exposures for all target groups
Process characteristics	Industrial category, use category	Manufacture or use activity
Operational conditions	Type Duration Frequency Temperature, pH, etc. Containment of process [open/closed]	Determines type of exposure (short term vs. long term) and choice of PNEC or DNEL
Preparation characteristics	Weight fraction of substance Migration rate	Determines exposure of humans and environment for preparations or products
Used quantity	Use rate [tonnes/year] Amount handled [kg/day, etc]	Determines the exposure potential per time
Risk Management Measures	Local exhaust ventilation On-site waste (water) treatment Personal Protective Equipment	RMMs as part of process or under direct control by DU

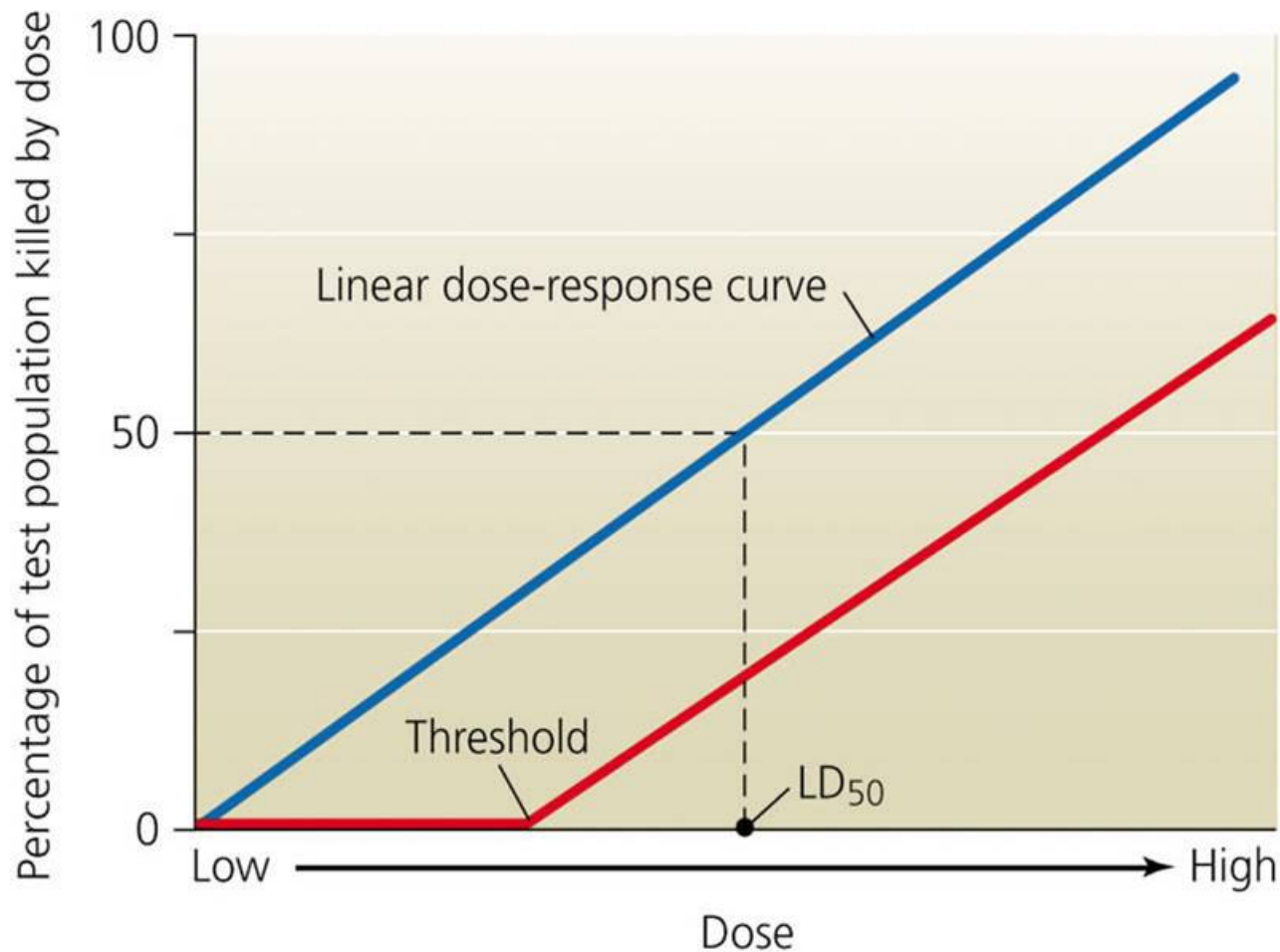
TIER 3: Derivazione del DNEL

- Se necessario, modifica il punto di partenza
- Applica l'AF individuale appropriato a tutti i N(L)OAEL/N(L)OAEC disponibili e calcola i DNEL corrispondenti
- Seleziona il DNEL più basso.
- In totale, si possono ottenere 7 DNEL:
 - 3 per effetti sistemici nella popolazione generale (via orale, cutanea, inalatoria)
 - 2 per effetti sistemici nei lavoratori (via cutanea e inalatoria)
 - 2 per effetti locali (cutanei e inalatori)

❑ Substances of very high concern:

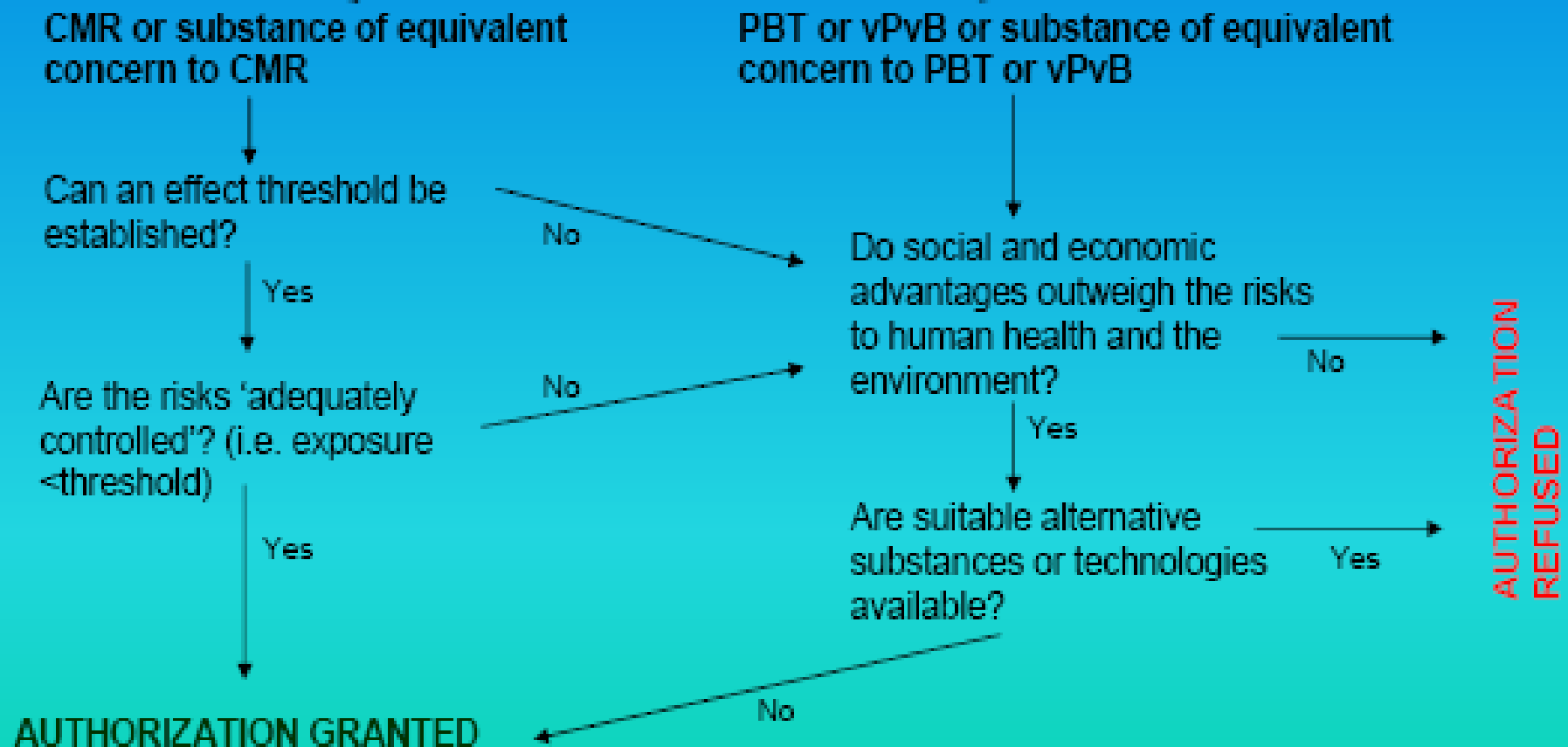
- Carcinogenic, mutagenic, reprotoxic (CMR)
- Persistent, bioaccumulative and toxic (PBT)
- Very persistent and very bioaccumulative (vPvB)
- Substances of “equivalent concern for which there is scientific evidence of probable serious effects”

Threshold dose: The actual dose below which there is no increase in effect over the background level. (Severe practical issues make the unequivocal experimental identification of the threshold dose difficult and a practical threshold is often derived.)



SUBSTANCES OF VERY HIGH CONCERN
CMR CAT.1&2, PBT, vPvB

+ substances 'for which there is scientific evidence of probable serious effects to humans or the environment which give rise to an equivalent level of concern'



PBT-SUBSTANCES

Persistence

A substance *fulfils the persistence criterion (P-)* when:
the half-life in marine water is higher than 60 days, or
the half-life in fresh- or estuarine water is higher than 40 days, or
the half-life in marine sediment is higher than 180 days, or
the half-life in fresh- or estuarine water sediment is higher than 120 days,
or
the half-life in soil is higher than 120 days.

Bioaccumulation

A substance *fulfils the bioaccumulation criterion (B-)* when:
the bioconcentration factor (BCF) is higher than 2000.

Toxicity

A substance *fulfils the toxicity criterion (T-)* when:
the long-term no-observed effect concentration (NOEC) for marine or
freshwater organisms is less than 0.01 mg/l, or

vPvB – SUBSTANCES

Persistence

A substance *fulfils the very persistence criterion (vP-)*
when:

the half-life in marine, fresh- or estuarine water is higher than 60 days, or

the half-life in marine, fresh- or estuarine water sediment is higher than 180 days, or

the half-life in soil is higher than 180.

Bioaccumulation

A substance *fulfils the very bioaccumulative criterion (vB-)*
when:

the bioconcentration factor is greater than 5000.