

REACH-CLP-OSH 2024

LE SOSTANZE CMR IN SICUREZZA CHIMICA

Agenti Cancerogeni, Mutageni, tossici per la Riproduzione e
che destano molta preoccupazione per la salute

Bologna, 21 novembre 2024

PANORAMICA DELL'APPROCCIO DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO E DELL'ESPOSIZIONE ALLE SOSTANZE CMR E PROSPETTIVE FUTURE

Maria Teresa Russo, Leonello Attias

La normativa europea sui CMR

Cancerogeni

Mutageni

Reprotossici

C cat2
R di cat 1A/ 1B/2
SS di cat. 1 **> 0.1 %**
SR di cat. 1

✓ **TITOLO IV**
Articolo 31
Prescrizioni relative alle schede di dati di sicurezza

✓ **TITOLO VI**
VALUTAZIONE
CAPO 1
Valutazione dei fascicoli
Articolo 40
Esame delle proposte di sperimentazione

→ **CMR**
PBT
vPvB
Sens

✓ **TITOLO VII**
AUTORIZZAZIONE
CAPO 1
Articolo 57
Sostanze da includere nell'allegato XIV
Le sostanze seguenti possono essere incluse nell'allegato XIV secondo la procedura di cui all'articolo 58:

CMR
PBT
vPvB
EIOC

✓ **TITOLO VIII**
RESTRIZIONI
CAPO 2
Procedura di restrizione
Articolo 68
Introduzione di nuove restrizioni e modificazione delle restrizioni esistenti

CMR

✓



Valutazione del Rischio

Identificazione del
Pericolo

Relazione
Dose-Risposta

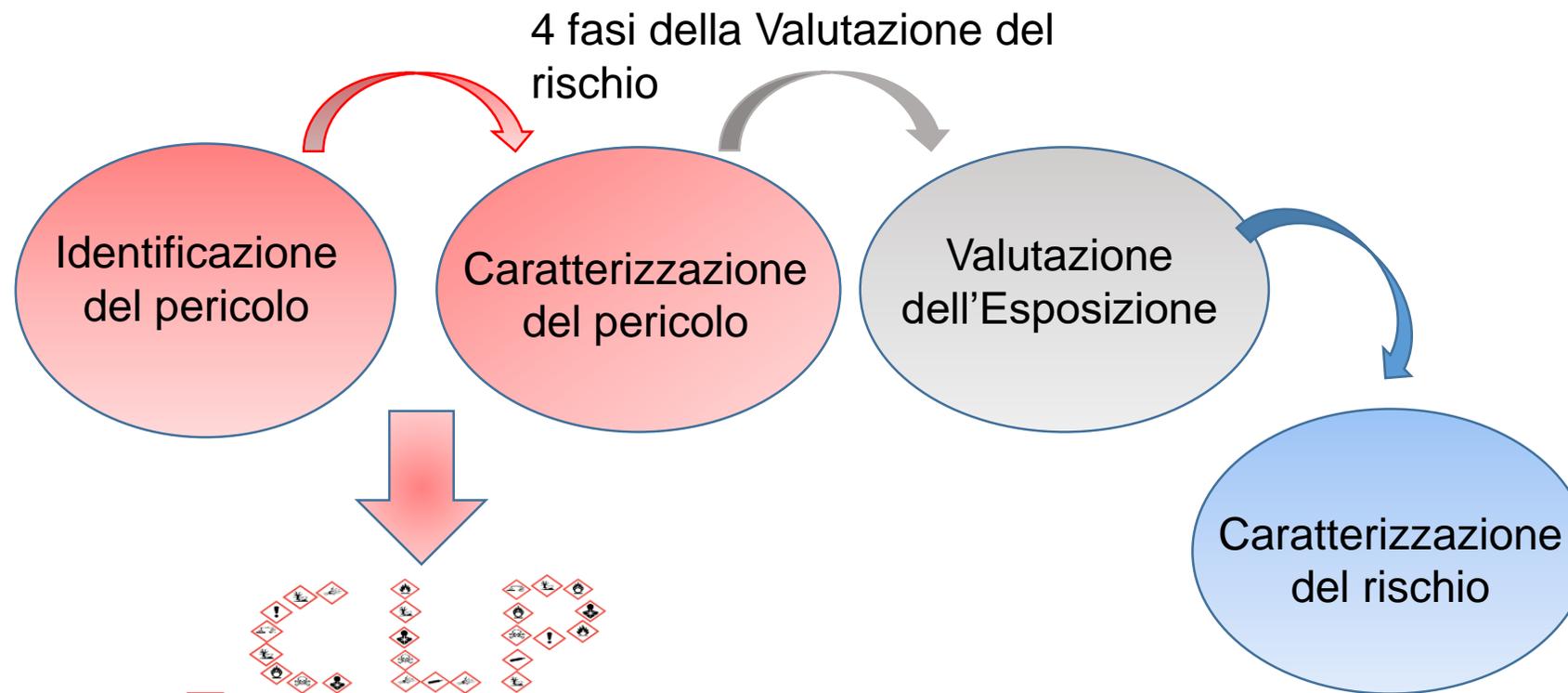
Valutazione
dell'esposizione

Caratterizzazione del Rischio

Gestione del Rischio

Azioni legislative mirate alla
riduzione del rischio

Valutazione del rischio per la salute umana in ambito REACH



L'identificazione del pericolo non considera l'esposizione

Valutazione del Rischio



Quantitativo

riconduce le valutazioni ad un valore numerico puntuale



DNEL/IOEL

health-based

Qualitativo

prevede una valutazione del rischio su una scala qualitativa (ad esempio alto, medio, basso).



Principio ALARA
(*as-low-as-reasonably-achievable*)

Semi-quantitativo

è un compromesso fra i primi due, nel quale le valutazioni sono effettuate in termini qualitativi e, successivamente, trasformate in numeri per poterle elaborare attraverso algoritmi di calcolo, come se si trattasse di valutazioni quantitative.



DMEL/BOEL

risk-based

Valutazione dose-risposta

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



Obiettivi

SSLL

DNEL *Derived No Effect Level*

← *health-based* →

OEL *indicative Occupational Exposure Limit*

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 (DNEL).

Sono valori normativi che indicano i livelli di esposizione considerati sicuri per una sostanza chimica nell'aria di un luogo di lavoro.

È espresso come media ponderata nel tempo della concentrazione di un agente chimico nell'aria all'interno della zona di respirazione di un lavoratore in relazione a un periodo di riferimento specificato (TWA, 8 ore/giorno).



ADI (acceptable daily intake)

← *health-based* →

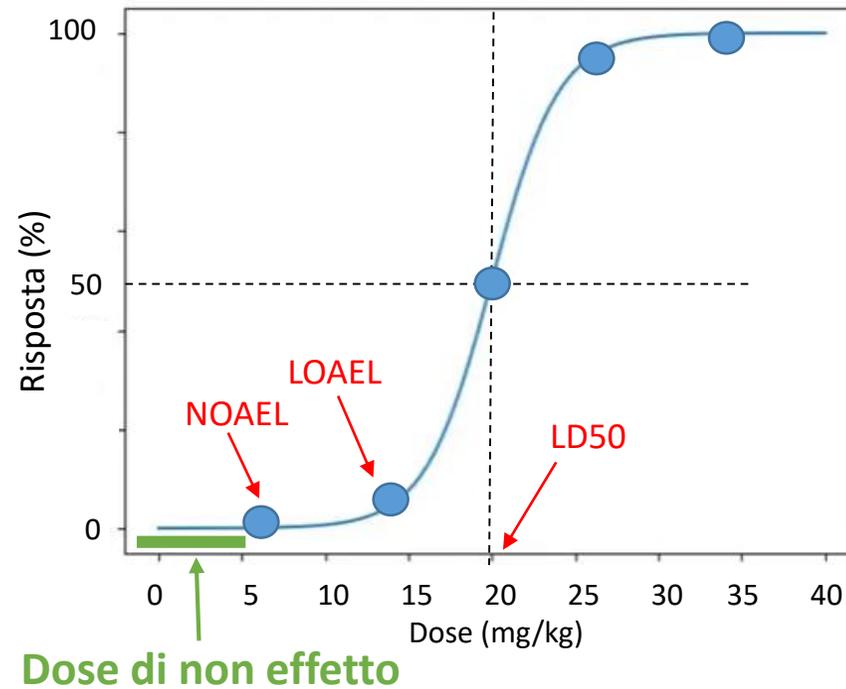
RfD (Reference Dose)

ADI: Acceptable daily intake. Dose giornaliera accettabile.

RfD: Reference Dose. Dose di riferimento o dose massima ammissibile

Valutazione dose-risposta: eventi multi-step

Effetto con soglia



Gli studi permettono di definire:

- **LD/LC50** (la dose che uccide il 50% degli animali)
- **LOAEL** (*Lowest Observed Adverse Effect Level*)
- **NOAEL** (*No Observed Adverse Effect Level*)

PoD (Point of departure)

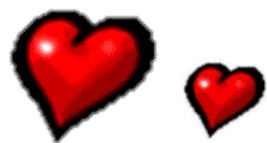
$$DNEL = \frac{N(L)OAEL}{AF_{inter} * AF_{allom} * AF_{intra} * AF_{expdur} * AF_{exprt} * AF_{dose-resp}}$$



AF_{inter} = interspecies differences



AF_{allom} = allometric factors



Differenze nel tasso metabolico

AF_{intra} = intraspecies differences



TGD raccomanda 5 per i lavoratori e 10 per la popolazione generale

AF_{expdur} = exposure duration

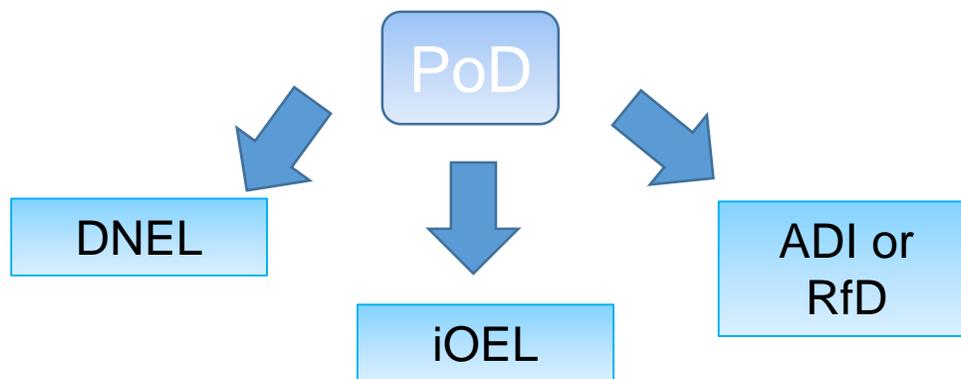
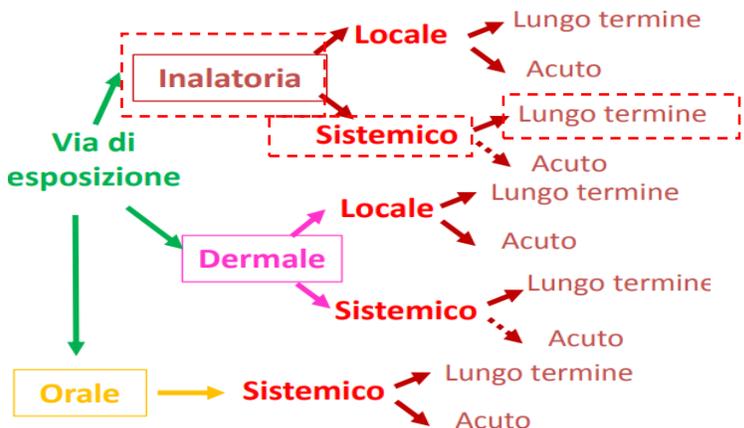


AF_{exprt} = route of exposure

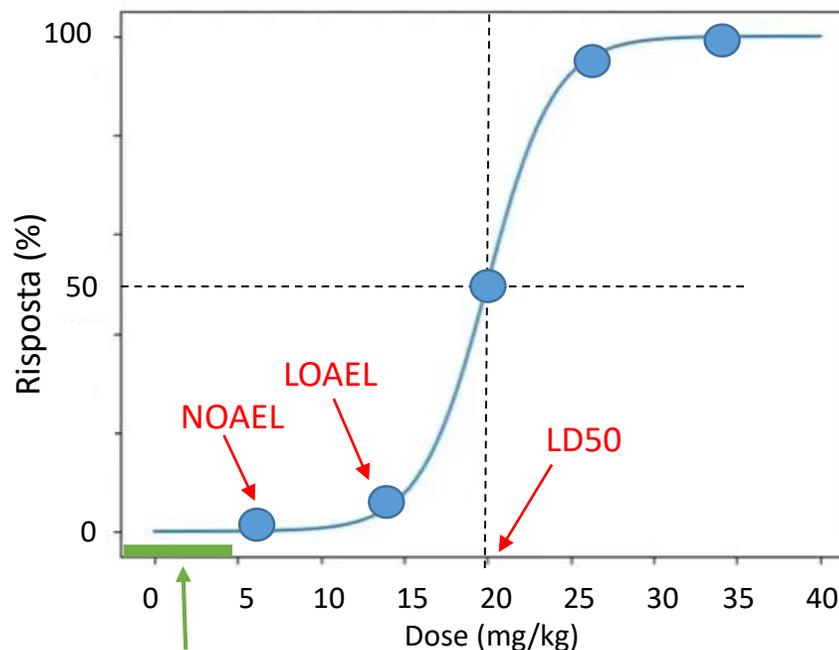
$AF_{dose-resp}$ = uncertainties nature of effects/quality of data

ECHA Guidance R.8; ECHA, 2012

Valori di riferimento per eventi multi-step



Effetto con soglia



DNEL/iOEL/ADI/RfD/ \rightarrow health-based

Valutazione dose-risposta: eventi single-hit

Il descrittore della dose



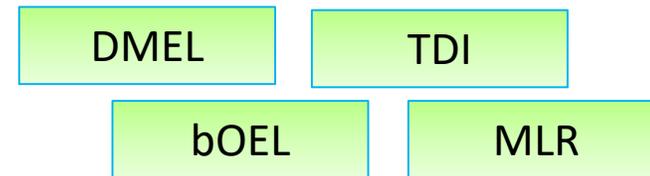
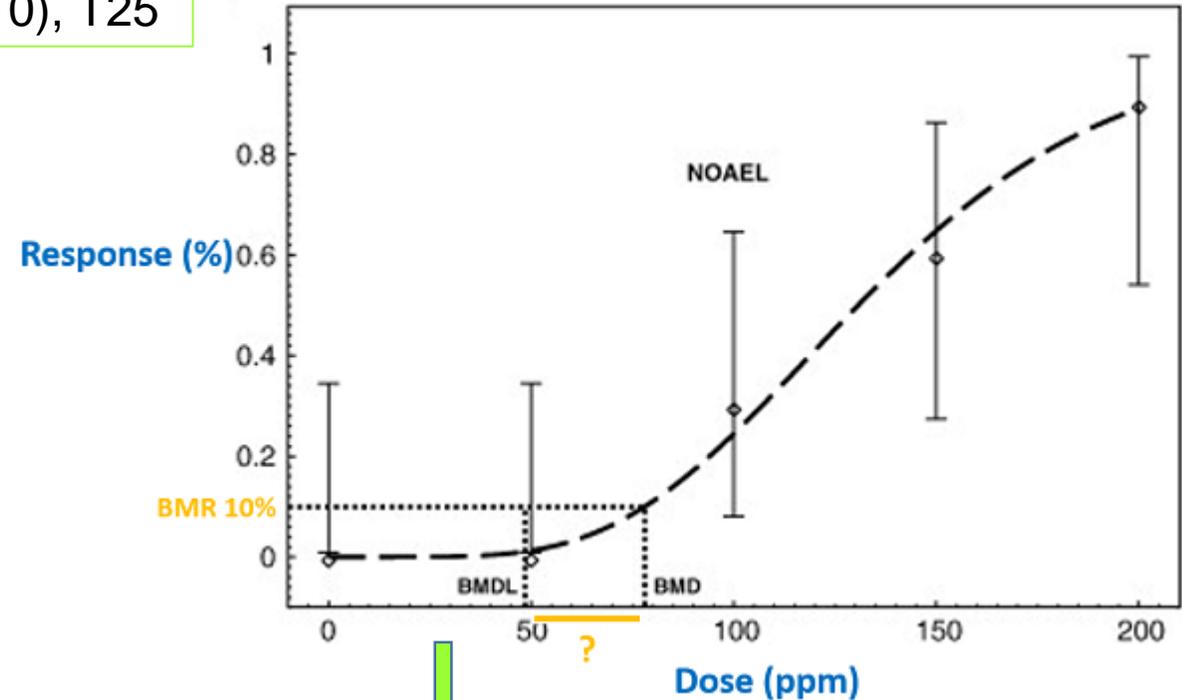
Effetto senza soglia

benchmark dose10 (BMD10), T25

Esempio dati per calcolo T25

Dosaggio	0 mg/kg bw/d	1 mg/kg bw/d	3 mg/kg bw/d	4 mg/kg bw/d
Incidenza del tumore	0/50	8/50 (16%)	30/50 (50%)	45/50 (90%)

$$T25 = 1 \times 25 / 16 = 1.56 \text{ mg/kg bw/giorno.}$$



DMEL= derived minimal effect level-livello minimo di effetto derivato

bOEL= valore limite di esposizione occupazionale obbligatorio

TDI=Tollerable Daily Intake o dose giornaliera tollerabile per le sostanze indesiderate ma inevitabilmente presenti

MRL=Maximum residue limit o valore massimo di residuo ammesso (farmaci) o tollerato (contaminanti ambientali) nelle derrate

Fattori di incertezza



Table R. 8-7 Factors in the ‘Linearised’ approach to derive a DMEL

Assessment factor (AF _n)		Default value systemic tumours
Interspecies	- correction for differences in metabolic rate per body weight	AS ^{a,b}
	- remaining differences	1
Intraspecies	- general population	1
	- workers	1
Differences in duration of exposure	- lifetime exposure	1 ^c
Quality of database	- substance-specific data	1
	- non-testing data	> 1
	- other	case-by-case
High to low dose risk extrapolation factor (HtLF)		Default value systemic tumours
High-to-low-dose extrapolation	In case of e.g.:	For T25 ; for BMD10
	- 10 ⁻⁵ risk	25.000 ; 10.000
	- 10 ⁻⁶ risk	250.000 ; 100.000

^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 Already accounted for in step b (Ad 5.).

Derivation of the DMEL (based on a T25 as a starting point) for e.g. a risk for cancer of one per 100.000 exposed is arrived at in the following way:

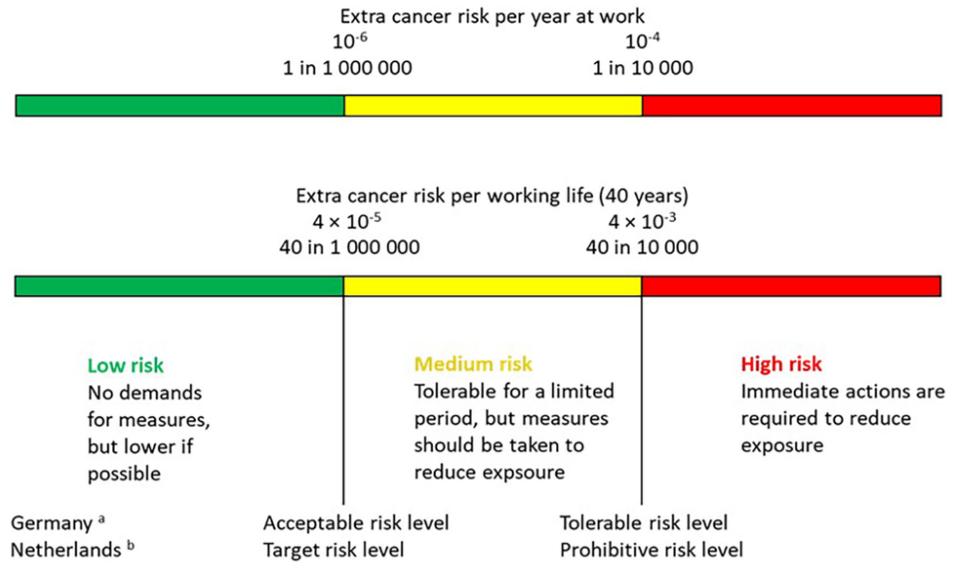
$$\text{DMEL representing a } 10^{-5} \text{ risk} = \frac{\text{T25}_{\text{corr}}}{\text{AF}_1 \times \dots \times \text{HtLF}} = \frac{\text{T25}_{\text{corr}}}{\text{AS} \times 25.000}$$

A DMEL for this risk level from a BMD10_{corr} is derived in the same way, but the HtLF is then 10.000. Using the 'Linearised' approach, different DMEL values can be calculated, representing different lifetime cancer risks, e.g., a risk for cancer in 1 per 100.000 exposed individuals (10⁻⁵).

BMD 10	T25	rischio
1/10	1/25	1/10
BMD10/100	T25/250	1/1.000 (1x10 ⁻³)
BMD10/1000	T25/2.500	1/10.000 (1x10 ⁻⁴)
BMD10/10.000	T25/250.000	1/100.000 (1x10 ⁻⁵)
BMD10/100.000	T25/2.500.000	1/1.000.000 (1x10 ⁻⁶)

ERR
Relazione
esposizione-rischio

Rischio tollerabile



Methodology establishing risk-based limit values for non-threshold carcinogens, for the purposes of Article 1 (18a) of Directive 2004/37/EC

DMEL



Dose

$4 \times 10^{-5} > R < 4 \times 10^{-3}$

Rischio tollerabile

lavoratori



$1 \times 10^{-6} > R < 1 \times 10^{-5}$

Rischio tollerabile

Popolazione generale

ECHA Guidance R.8; ECHA, 2012

L' approccio basato sul rischio non pregiudica il principio di minimizzazione (articolo 5 della CMRD) che continuerà ad applicarsi.

Il rischio residuo associato all'OEL deve essere comunicato in modo trasparente.

* 4×10^{-5} per i lavoratori corrisponde a 10^{-6} per anno lavorativo, ipotizzando 40 anni di impiego

Valutazione dell'esposizione umana

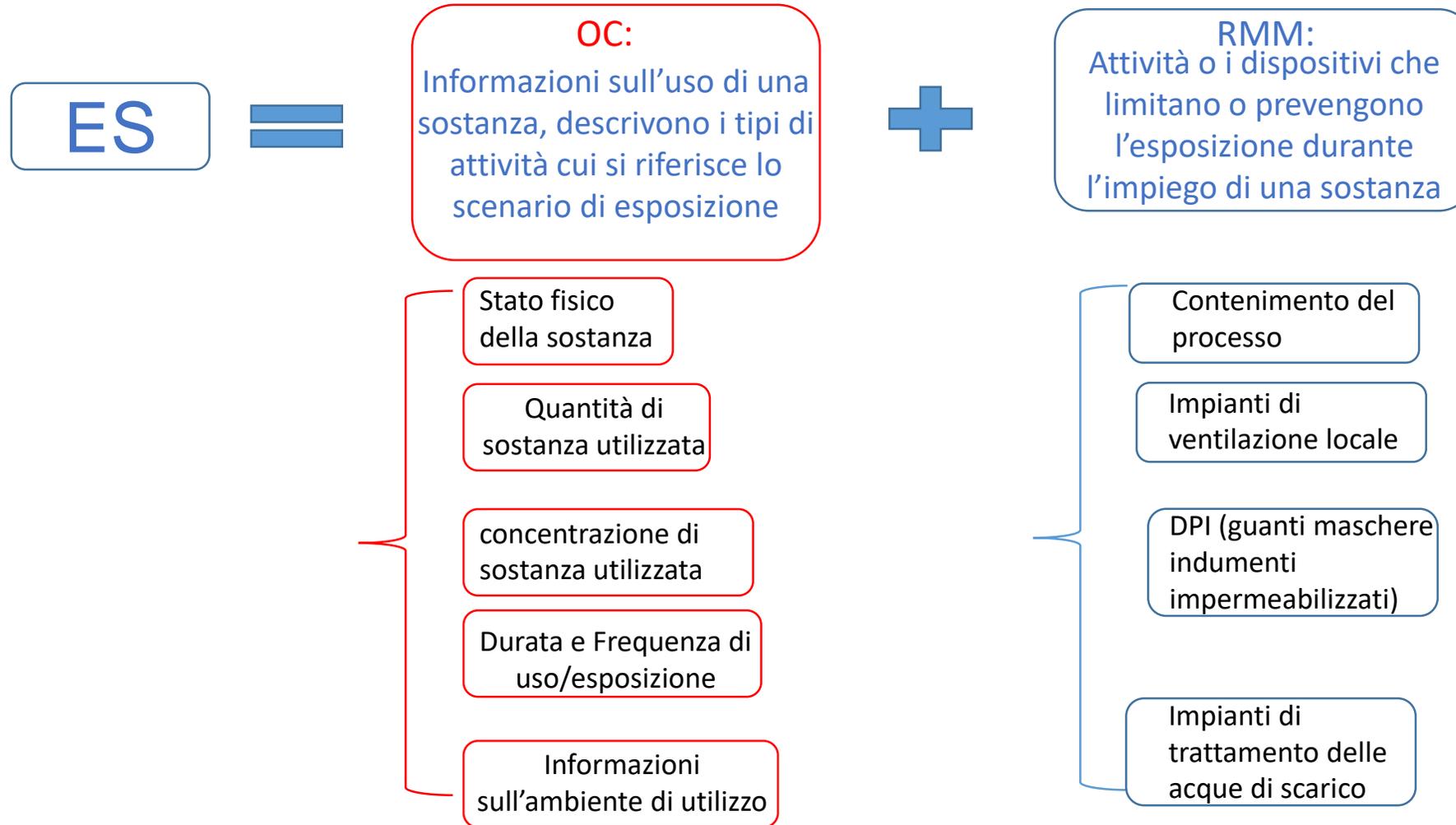
La stima quantitativa o qualitativa della dose/concentrazione di sostanza alla quale l'uomo e l'ambiente sono (o possono essere) esposti.

La valutazione prende in considerazione tutte le fasi del ciclo di vita della sostanza risultanti dalla fabbricazione e dagli usi identificati e comprende le seguenti fasi:

- 1) Creazione degli scenari di esposizione (ES)
- 2) Stima dell'esposizione per ogni ES creato



Che cos'è uno Scenario di Esposizione



health-based

RCR



Effetti con soglia



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

Risk-based

RCR



Effetti senza soglia

Il DMEL deve essere definito ad un livello di esposizione che si trova nell'area verde



RCR=rapporto di caratterizzazione del rischio

Perché inserire le sostanze R nella CMD?



1. Legislazione sulla protezione delle lavoratrici gestanti, puerpere o in allattamento è insufficiente

La Direttiva del 1992 sulla protezione delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento (Direttiva 92/85/ CEE) non è sufficiente.

Misure per evitare l'esposizione non devono essere prese fino a quando la lavoratrice non informi il suo datore di lavoro di essere incinta, il che avviene intorno alla **decima** settimana di gravidanza. Le prime settimane di gestazione (alto rischio di aborto o difetti genetici) non sono coperte.

Le opzioni di tutela previste arrivano troppo tardi.

In Italia, Decreto Legislativo 26 marzo 2001, n. 151

2. Allineare con le disposizioni previste dal regolamento REACH con quanto definito dalla normativa sociale

Non è una novità

Il Parlamento europeo, nella sua relazione adottata nel dicembre 2011, ha invitato la Commissione a estendere il campo di applicazione della Direttiva 2004/37/CE alle sostanze tossiche per la riproduzione (European Parliament, 2011).

The word 'REACH' in yellow capital letters inside a blue oval.

The letters 'OSH' in red capital letters inside an orange oval.



Classificazione di tossicità Riproduttiva



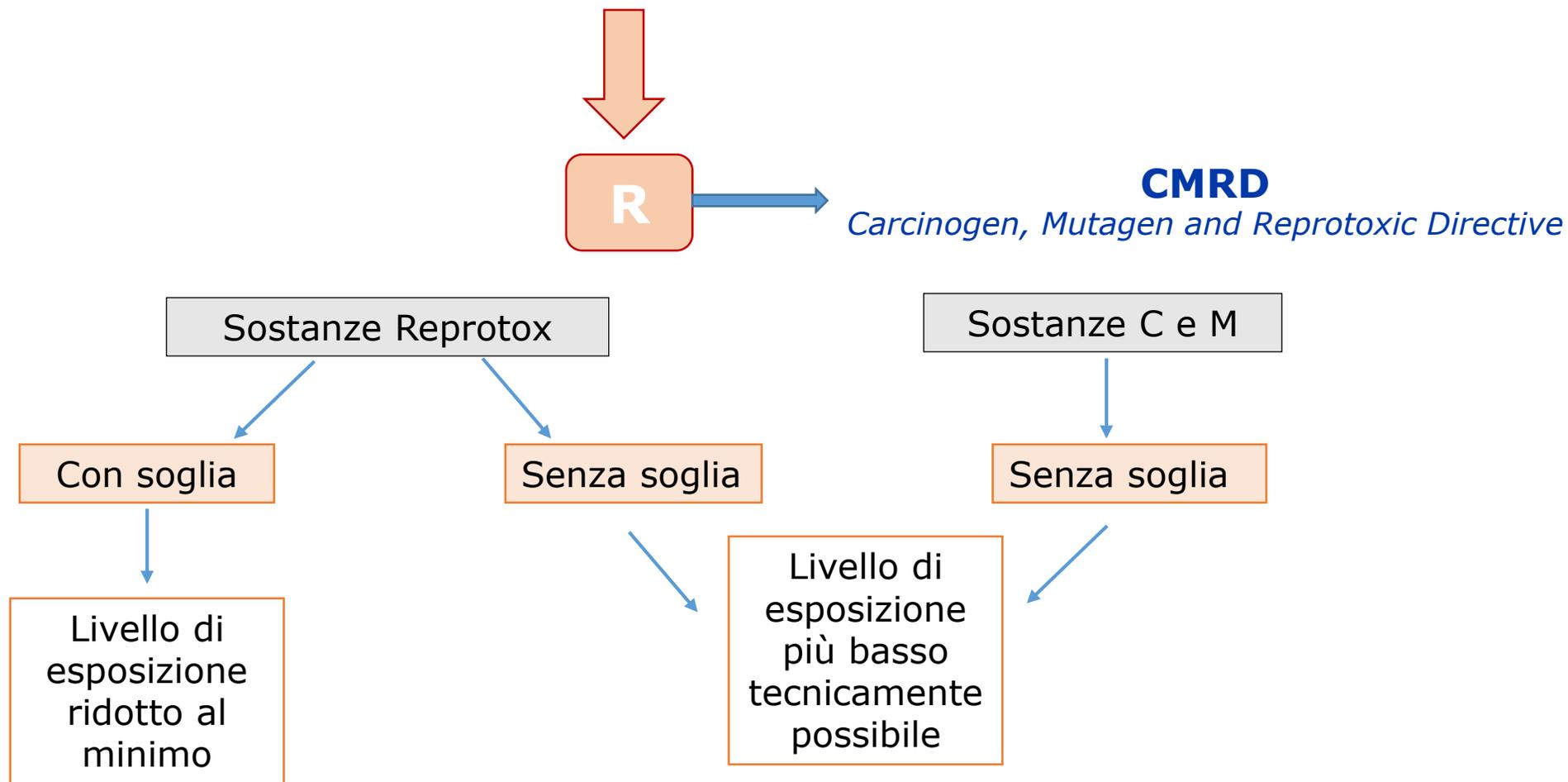
Nel CLP, la tossicità per la riproduzione è suddivisa in due grandi categorie di effetti:

- a) effetti nocivi sulla **funzione sessuale** e la **fertilità** (indicati con la lettera **F** nella frase di pericolo);
- b) effetti nocivi sullo **sviluppo della progenie** (indicati con la lettera **D** nella frase di pericolo).
- c) Effetti attraverso l'allattamento

Quando non è possibile ascrivere l'effetto avverso ad una delle due categorie si applica un'indicazione generale di pericolo (**H360**, senza esplicitare F o D nella frase di pericolo).

Categoria 1A	Certo per l'uomo
Categoria 1B	Presunto per l'uomo
Categoria 2	Sospetto per l'uomo

La Direttiva (UE) 2022/431 estende il campo di applicazione della Direttiva 2004/37/CE (CMD)



Principio della minimizzazione

I solventi aprotici: sostanze reprotossiche con/senza soglia?



Nome	N.CAS	Classificazione nell'Allegato VI del CLP	Valore limite in UE/431/2022		Osservazioni	DNEL lavoratori	
			8 ore mg/m ³ (ppm)	Breve durata mg/m ³ (ppm)		Inalatorio mg/m ³ (ppm)	Dermale mg/Kg/giorno
DMAC	127-19-5	Repr. 1B (H360D***) Acute Tox. 4* (H312) Acute Tox. 4*(H332)	36 (10)	72 (20)	cute	13 (3,6)	0,53
DMF	68-12-2	Repro 1 B (H360D***) Acute Tox. 4* (H312) Eye Irrit 2 (H319) Acute Tox 4* (H332)	15 (5)	30 (10)	cute	6 (2)	1,1
NMP	872-50-4	Repro 1B (H360D***) Skin Irrit.2 (H315) Eye Irrit. 2 (319) STOT SE 3 (H335)	40 (10)	80 (20)	cute	14,4 (3,6)	4,8

Restrizione REACH ongoing

**Restrizione REACH
Voce 76
Voce 71**



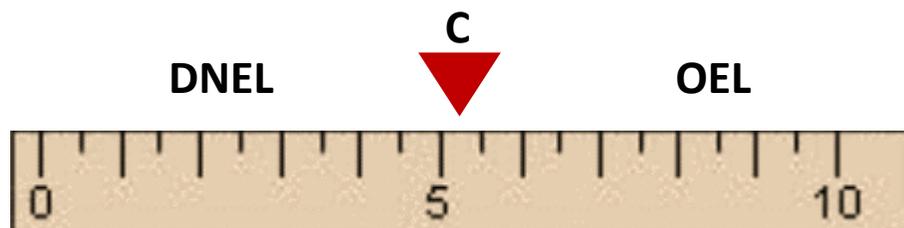
N,N-Dimetilformamide (DMF), 1-Metil-2-Pirrolidone (NMP) e N,N-Dimetilacetammide (DMAC)

Esempio Solventi Aprotici

DNEL < OEL

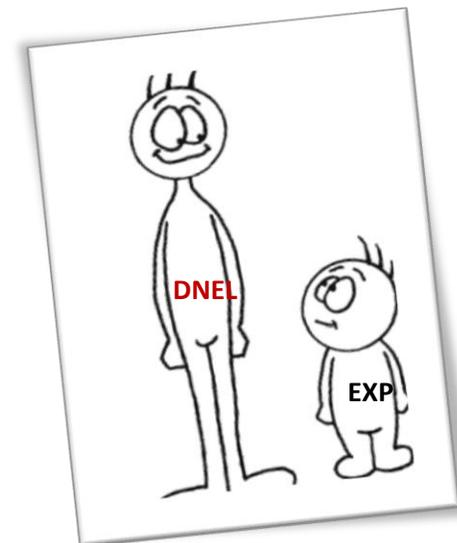
DNEL e OEL nelle stesse unità di misura (mg/m³)

RMM



Conforme a normativa sociale

Conforme a REACH con le RMM



$$RCR = \frac{EXP}{DNEL} < 1$$

Perché in questo caso si avverano le due condizioni:

- $C < OEL$
- $RCR < 1$



Il campionamento ambientale e/o personale è necessario per misurare i reali valori di esposizione inalatoria (cutanea) e permettono di verificare che le RMM sono efficaci.

.....il datore di lavoro deve adattare le OC e le RMM alla situazione reale del posto di lavoro finchè i calcoli del modello restituiscono un $RCR < 1$ (uso sicuro).

Focus DMF



Il DNEL sistemico a lungo termine di 6 mg/m^3 per via inalatoria è stato derivato sulla base di una combinazione di dati umani e dati di tossicità sullo sviluppo nei conigli.



Tossicità epatica
(dati epidemiologici)



Quindi, livelli di esposizione al di sotto del DNEL permettono di proteggere i lavoratori anche da effetti avversi sullo sviluppo



Effetti sullo sviluppo del feto
(dati sperimentali in coniglio)



L'attuale OEL non protegge dagli effetti sullo sviluppo



Evitare l'esposizione delle
donne in gravidanza

I solventi aprotici: sostanze reprotossiche con soglia



Misure per controllare esposizione al Pb e i suoi composti inorganici



Il BLV e OEL per il piombo e i suoi composti ionici è stato fissato nel **1982** (82/605/CEE)

- BLV $70 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml}$ di sangue
- OEL $0,15 \text{ mg}/\text{m}^3$

Sorveglianza Sanitaria

D.Lg 81/08

BLV per i lavoratori $60 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml}$ di sangue.

BLV per lavoratrici in età $40 \mu\text{g Pb}/100$ (allontanamento dall'esposizione).

VLEP $0,15 \text{ mg}/\text{m}^3$

Sorveglianza Sanitaria

SCOEL (Raccomandazione del 2002) suggerisce l'abbassamento del BLV da $70 \mu\text{g}$ a $30 \mu\text{g}$ per 100 ml nel sangue (pur riconoscendo che questo limite non è del tutto protettivo della prole delle lavoratrici!)

Direttiva (UE) 2024/869 → 9 aprile 2026

BLV $30 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml}$ di sangue fino al 31 dicembre 2028

Lavoratori

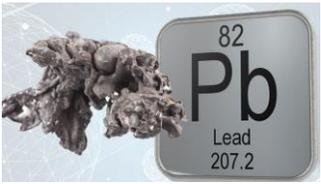
BLV $15 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml}$ di sangue dal 1 gennaio 2029

BLV < BGV di $4,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$

Lavoratrici

5X ↓

OEL $0,03 \text{ mg}/\text{m}^3$



La Direttiva (UE) 2024/869



Il piombo è tossico senza soglia per effetti sullo sviluppo del feto, quindi un livello senza effetto non esiste per l'esposizione precedente o successiva alla nascita.



Reprotossico senza soglia



Evitare l'esposizione delle donne **in età fertile**



BLV versus BGV

Lavoratrici

Popolazione femminile

9° ATP
19/07/2016

Repro cat 1 A H360 FD
No soglia per effetti sullo sviluppo del feto

Riduzione del QI



Restrizioni REACH



Allegato XVII voce 63

Singole parti di
articoli di gioielleria



Singole parti di articoli
metallici che possono
essere messe in bocca da
bambini

Nelle munizioni
da usare in zone
umide

Come additivo in
articoli in PVC



Regolamento Europeo sulle batterie EU 2023/1542 In vigore in EU dal 17 Agosto 2023

per limitare l'uso di sostanze
pericolose nelle batterie



La normativa europea sui CMR



Cancerogeni

Mutageni

Reprotossici



L'Europa si muove verso
misure più cautelative
per i lavoratori e per
l'ambiente

Grazie per l'attenzione

mariateresa.russo@iss.it