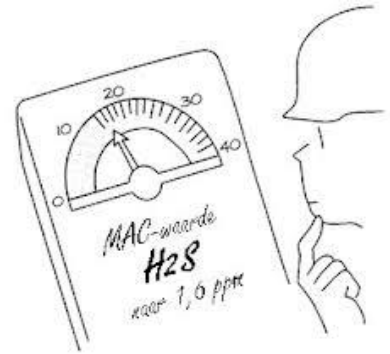
National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport

Evaluatie van werker-inhalatie DNELs

Link naar rapport

Nicole Palmen (RIVM)
Linda Schenk
(KTH, Karolinska, Zweden)



Introductie

Grenswaarden: belangrijke rol in bereiken van veilige werkomstandigheden;

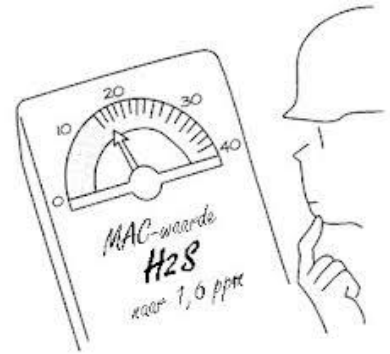
- OSH (CAD/CMD) – OELs:
  - Bench-mark in de RI/E
  - Reden om naar alternatieven te zoeken
  - Belangrijk voor inspectie
- REACH – DN(M)ELs
  - Via Operational Conditions and Risk Management Measures

Het NL systeem

NL heeft *publieke* grenswaarden voor ongeveer 150 stoffen

- Niet-risk based (about 120)
- Risk based (about 30)

Rest van de stoffen: *private* OEL moet worden afgeleid door bedrijfsleven



Achtergrond

Doel:

Kunnen DN(M)ELs worden gebruikt als *private* grenswaarde bij het ontbreken van een *publieke grenswaarde*?

RIVM rapport:

- part A: *Quality assessment of a selection of DNELs* (Linda Schenk en Nicole Palmen)
- part B: *Possibilities to improve the overall quality of DN(M)EL* (Demi Theodori)

REACH DNELs/DMELs

Huidig project

- 2 typen
  - DNELs/DMELs afgeleid door REACH Registranten
  - DNELs/DMELs afgleid door RAC ihkv REACH Restriction of Authorisatie procedures

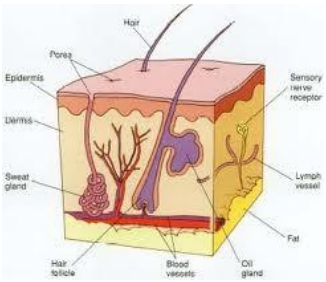
- DNEL = Derived No-Effect Level (Annex I 1.0.1 REACH & R.8)
- DMEL = Derived Minimum Effect Level (*"a reference risk level which is considered to be of very low concern"*; R.8)
- Health-based
- Bedoeld om OCs en RMMs vast te stellen (door industrie)

Soorten werker DN(M)ELs

Grenswaarden voor werkers:

- Acute – inhalatie, systemische effecten
- Acute – inhalatie, locale effecten
- Acute – dermaal, locale effecten

- Lange – termijn inhalatie, systemische effecten
- Lange – termijn inhalatie, locale effecten
- Lange – termijn dermale, systemische effecten
- Lange – termijn dermale, locale effecten



Focus op werker-inhalation DNELs:

- Primair op lange – termijn effecten
- Bij een acute DNEL; is deze ook geëvalueerd

Verbeteren inzicht in numerieke vergelijking tussen:

NL publieke GW *met drempelwaarde* en werker inhalatie *DNELs*

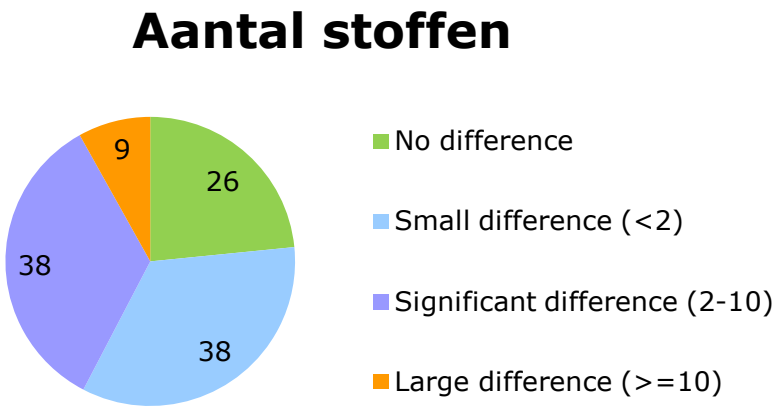
NL publieke GW met drempel vs werker-inhalatie DN(M)ELs

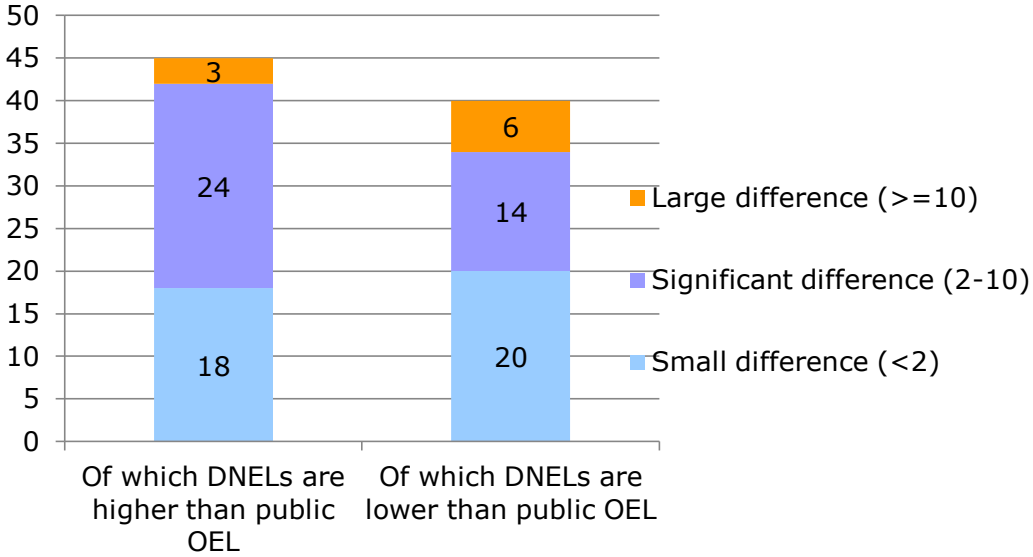
Lange-termijn
NL publieke lange-termijn GW vs (laagste van):
- Lange-termijn DNEL-locaal of
- Lange-termijn DNEL-systemisch

Korte termijn
NL publieke korte-termijn GW vs (laagste van):
- acute DNEL-locaal of
- acute DNEL-systemisch

Het grootste verschil per stof is gerapporteerd

NL publieke GW met drempel vs werker-DN(M)ELs





Vaak identieke waarden: beiden gebaseerd op EU IOELV (± 25%)

Verschil met een factor 10 of hoger: ongeveer 10%:

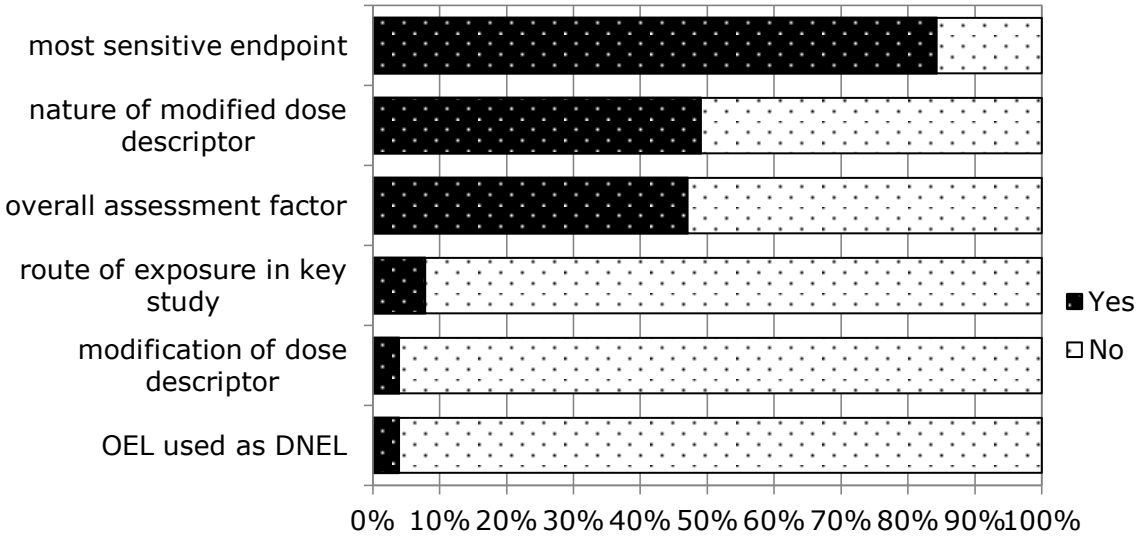
- Indien hogere werker DNEL (n = 3: factor tussen 10 – 13)
- Indien lagere werker DNEL (n = 6: factor tussen 14 – 96)

NB: 2 stoffen hebben een DMEL ipv een DNEL

Publiek beschikbare informatie

Overzicht van informatie op de ECHA webpagina:

- Lange-termijn inhalatie werker DNELs;
- Verschil tussen publieke GW en werker DNELs ≥ 2



DNEL afleiding slechts in 2 van de 47 stoffen helemaal transparant

Verbeteren inzicht in numerieke vergelijking tussen:

NL publieke *Risk-based* GW en werker inhalatie *DMELs*

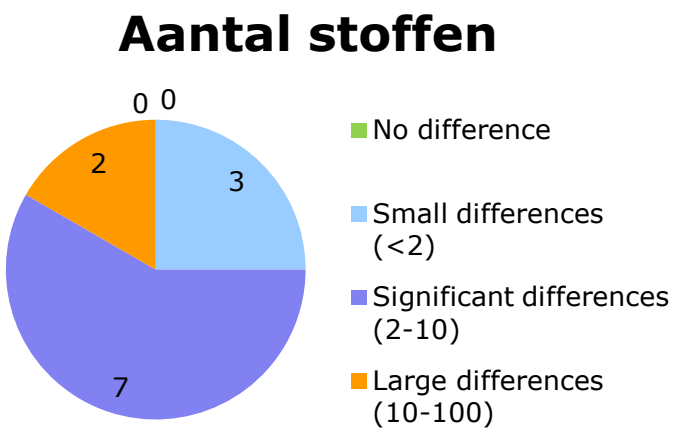
Carcinogenen zonder drempel - DMELs

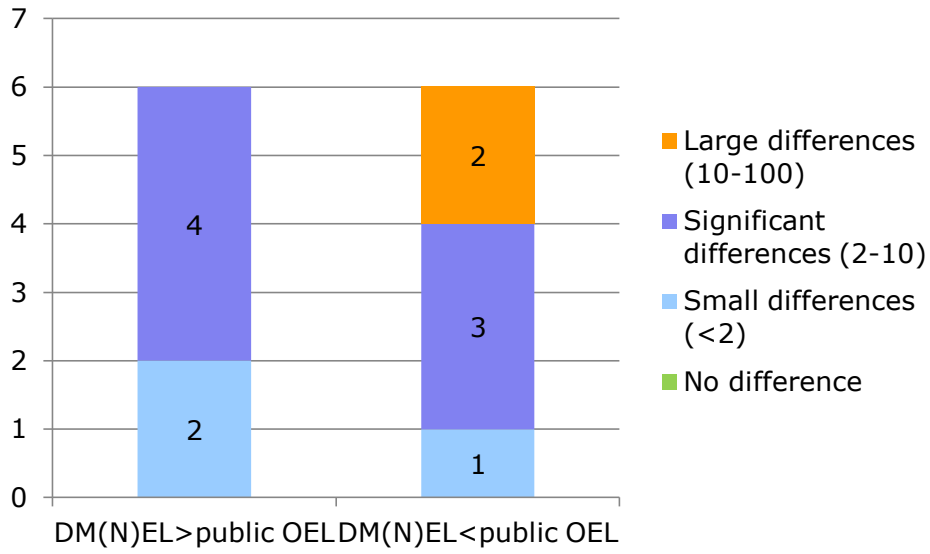
- NL: 28 risk-based GW
  - 12 stoffen hebben een DMEL of een DNEL

- Steefrisico: 4×10^{-5}/40 jaar (1×10^{-6} / jaar)
- Verbodsrisico: 4×10^{-3}/40 jaar (1×10^{-4} / jaar)

- Suggestie ECHA guidance: a target risico van 10^{-5} (per jaar or 40 jaar?)

NL *risk-based* GW en DM(N)ELs





Geen identieke waarden

Verschil factor 2 of hoger in 9 van de 12 stoffen:

- Zowel hogere als lagere DM(N)ELs
- Maximum verschil: DMEL was 26 keer lager dan de publieke GW

NB: 3 stoffen hebben een DNEL ipv een DMEL

Kwaliteit van werker DNELs

- DNEL afleiding
- Vergelijking

DNEL afleiding volgens de ECHA guidance:

1. Evalueer **alle beschikbare informatie** en stel de dose descriptors vast (NOAEL, LOAEL, benchmark dose, etc);

➡ Humane gezondheidskundige eindpunten zijn:

- Acute toxiciteit
- Irritatie/corrosiviteit
- Sensitisatie
- Repeated dose toxiciteit (sub-acuut / sub-chronisch / chronisch
- Mutageniteit (in vivo/ in vitro)
- Carcinogeniteit
- Reproductie toxiciteit (verminderde vruchtbaarheid/ toxiciteit tijdens de ontwikkeling)

➡ Evaluate orale, dermale/oog en inhalatie blootstelling voor alle eindpunten

➡ Evaluate locale en systemische effecten

DNEL afleiding volgens de ECHA guidance:

2. Stel de **mode of action** vast
   - Indien drempelwaarde: DNEL afleiden
   - Geen drempel:
     - kwalitatieve of semi-kwantitatieve evaluatie;
     - voor carcinogenen zonder drempel: DMEL afleiden
3. Selecteer **relevante dose-descriptor** voor de verschillende eindpunten
4. **Modificeer** dose descriptors naar het juiste startpunt bij:
   - Verschil in beschikbaarheid stof (animal – human)
   - Verschil in blootstellingsroute (bv orale studie – OEL is inhalatie)
   - Verschil in omstandigheden blootstelling
   - Verschil in ademvolume (rust vs. lichte activiteit)
5. Toepassen van **veiligheidsfactoren**:
   - Interspecies (tussen soorten)
   - Intraspecies (binnen 1 soort)
   - Blootstellingsduur
   - Dose – response
   - Kwaliteit van de hele database
6. Kies het belangrijkste gezondheidseffect en corresponderende DNEL

Vergelijking van DNELs

RIVM heeft eigen DNEL afgeleid ("ECHA methode DNEL")

- "ECHA methode DNEL" afleiding:
  - Afgeleid op basis van CSR (Chemical Safety Report, REACH)
  - Vergelijking met een aantal nationale OELs: DECOS, SCOEL, MAK, EU RAR
    - Belangrijkste kritisch effect
  - Gebruikte methode: ECHA guidance Chapter R.8

- Discussie in groep RIVM experts

Wijze van selectie van de geëvalueerde stoffen

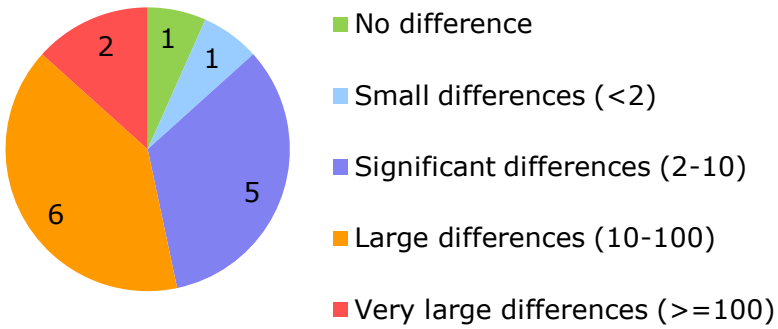
Aantal "ECHA methode DNELs": n=18

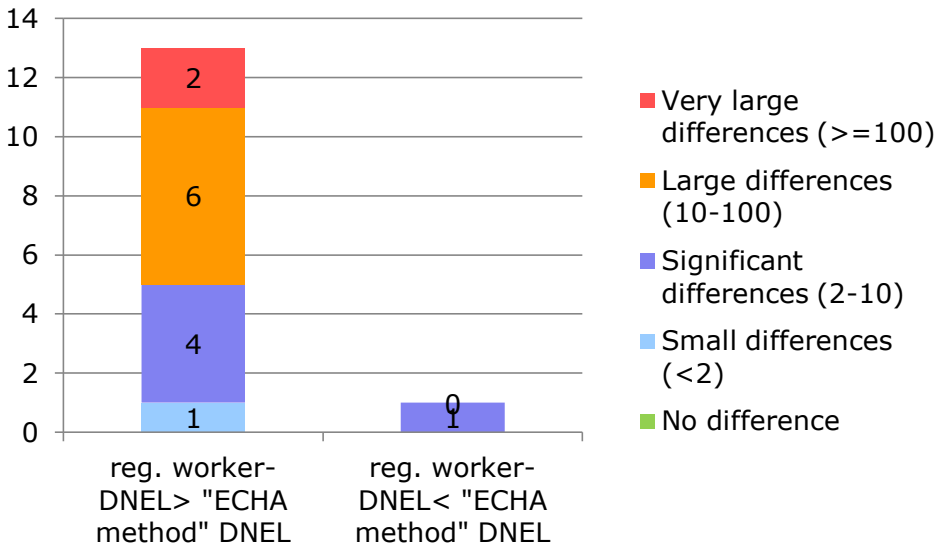
- Werker-DNELs die **verschillen tov de NL publieke GW** (n=10)
  - >10x verschil met DNEL, n=7
  - >2x DNEL hoger dan GW, n=5
- Stoffen met **magere database** (n=5)
  - No GW afgeleid door Gezondheidsraad (2005-2013)
  - Cross-referentie met werker DNEL
- DNEL afgeleid maar **NL GW is risk-based** (n=3)
  - Twee stoffen overlappen met >2x DNEL hoger than GW

Resultaten

Lange termijn effecten werker-DNEL vs “ECHA methode DNEL”

Aantal stoffen





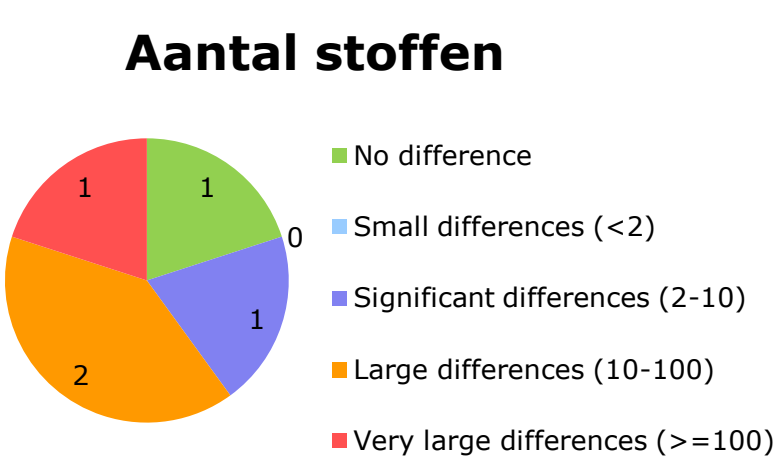
Werker-DNEL ≥ 10 * “ECHA methode DNEL: 8 van de 15 stoffen

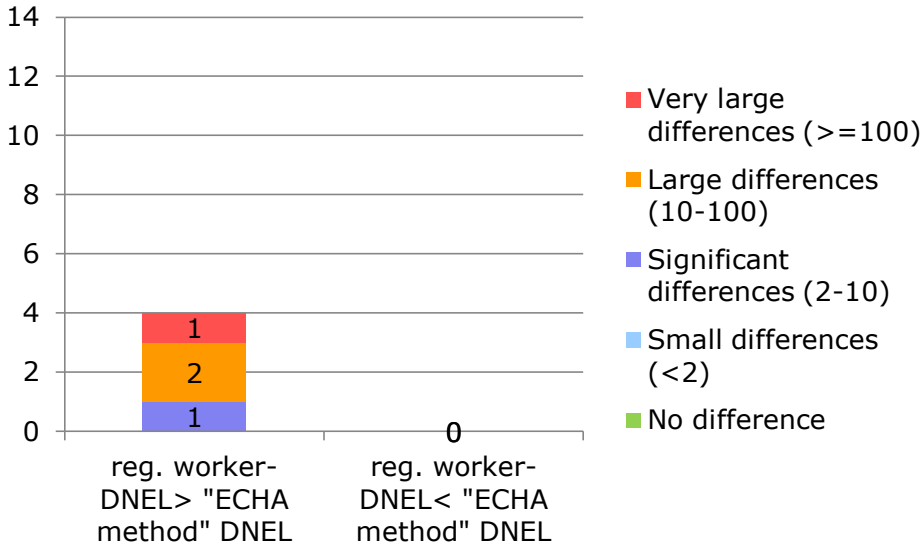
Grootste verschil: factor 24600

Geen “ECHA methode DNEL”: geen drempelwaarde voor 3 stoffen

Resultaten

Korte termijn effecten
Werker-DNEL vs "ECHA methode DNEL"





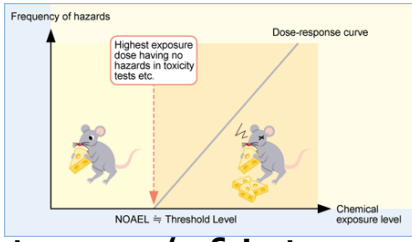
Werker-DNEL ≥ 10 * "ECHA methode DNEL": 3 van de 5 stoffen

Grootste verschil: factor 1665

Belangrijkste redenen voor verschil:

Selectie van belangrijkste gezondheidseffect en de 'key dose descriptor': NIET hetzelfde bij 14 van de 18 stoffen

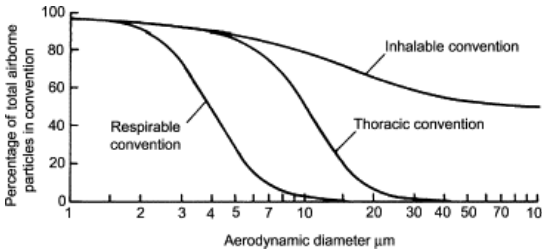
- Gebrek aan drempelwaarde vlgs RIVM (n=3)
- Route to route extrapolatie (verschil factor 24600):
  - Werker-DNEL gebaseerd op orale studie;
  - "ECHA methode DNEL" gebaseerd on inhalatie studie.



Veiligheidsfactoren:

- Waren hoger voor "ECHA methode DNEL" in 7 gevallen;
  - Werker-DNELs gebaseerd op de lagere ECETOC AF (inter en/of intra-species verschilen) (n=4)
  - VF voor kwaliteit van de database:
    - "ECHA methode DNEL" in 6 gevallen
    - Werker-DNEL in 1 geval

Reasons for difference:



Hinderlijk stof:

- Werker-DNEL: grenswaarde niet toegepast (inhalable: 10 mg/m^3; respirable: 3 mg/m^3)

Korte termijn/ acute werker-DNEL:

- Gebaseerd op acute OELs
- Gebaseerd on lange-termijn DNEL met overschrijdingsfactor
- Afgeleid van data met onvoldoende kwaliteit/relevantie

Gebruik van OELs als werker DNEL:

Voor 8 van de 18 stoffen: (international) OEL

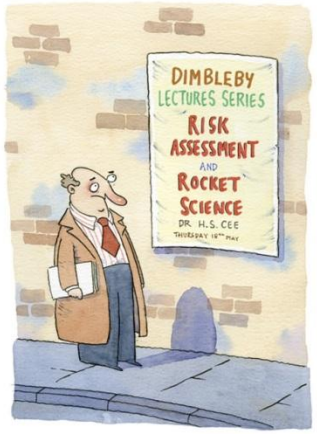
Verouderde OELs: probleem van compliance

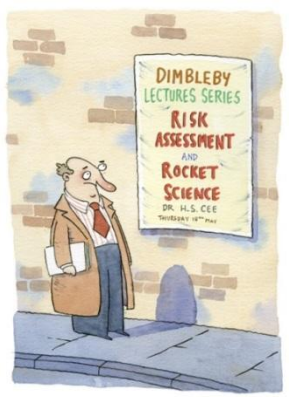
Conclusies

Conclusions

- NL publieke GW en DNELs zijn in veel gevallen numeriek niet gelijk en kunnen zowel hoger als lager zijn.

  ➡ **Een grenswaarde kan niet eenvoudig van DNEL worden afgeleid**





Conclusies

- **Belangrijkste verschillen tussen werker-DNEL en "ECHA methode DNEL":**
  - Belangrijkste gezondheidseffect en 'key Dose Descriptor';
    - Drempelwaarde of niet;
    - Route-to-route extrapolatie
  - Veiligheidsfactoren voor kwaliteit van de database

- **DU moet de DNEL afleiding kunnen controleren**
  - Afleiding moet publiek beschikbaar zijn via de ECHA webpagina (transparantie)
  - Geef het gekozen extra individuele risiconiveau voor DMELs

Dank voor jullie aandacht

DNEL derivation according to ECHA guidance

Assessment factor – accounting for differences in:		Default value systemic effects	Default value local effects
Interspecies	correction for differences in metabolic rate per body weight	Factor for allometric scaling (see table 4)[a]	--
	Remaining differences	2,5	1[b] 2,5[c]
Intraspecies	Worker	5	5
Exposure duration	Sub-acute to sub-chronic	3	3[d]
	Sub-chronic to chronic	2	2[d]
	Sub-acute to chronic	6	6[d]
Dose-response	Issues related to reliability of the dose-response, incl. LOAEL/NAEL extrapolation and severity of effect	1	1
Quality of whole database	Issues related to completeness and consistency of the available data	1	1
	Issues related to reliability of the alternative data	1	1

a: not to be applied when the starting point is an inhalation study
b: for effects on skin, eye and GI tract via simple destruction of membranes
c: for effects on skin, eye and GI tract via local metabolism; for effects on respiratory tract
d: for effects on respiratory tract