



sphera™

Advancing Operational Excellence™



DNEL/DMEL: Uitkomst of Uitsluiten?

Yvonne Jansma – Consultant van Sphera en aangesloten bij PreventPartner



Onderwerpen

- REACH en DNEL/DMEL
 - Achtergrond
 - Hoe DNEL/DMEL bepalen
- DNEL/DMEL in de praktijk
 - Assessment Factoren REACH vs ECETOC TRA
 - Evaluatie RIVM
 - Ervaring van Registrant
- DNEL/DMEL voor de Arbeidshygiënist
 - Info in SDS
 - Info in REACH dossier ECHA

Overwegingen bij gebruik DNEL/DMEL

REACH en DNEL/DMEL



REACH* en DNEL/DMEL

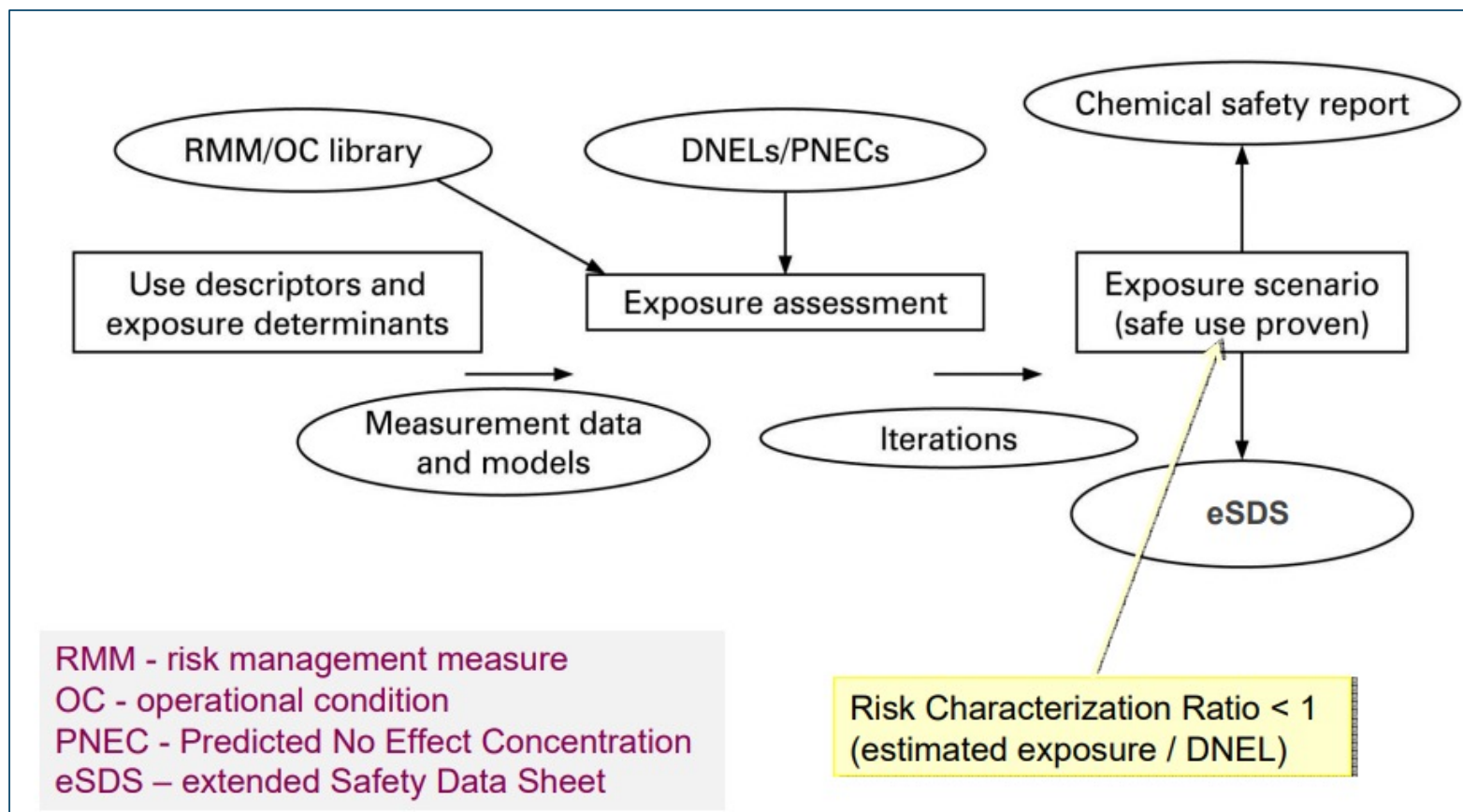
- De EU-verordening voor chemische stoffen, REACH, is in juni 2007 in werking getreden.
- Door REACH: meer verantwoordelijkheid aan industrie om risico's van gevaarlijke stoffen te beheersen en verplichting om veiligheidsinformatie stoffen te delen.
- De belangrijkste doelen van de REACH:
 - Betere bescherming voor mens en milieu tegen de risico's van chemicaliën
 - Stimuleren van innovatie en concurrentiekracht van de chemische industrie in Europa.

*(*REACH = Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals.)*

Plichten van leveranciers stoffen onder REACH

- Stoffen die binnen EU worden verkochten (>1 ton) moeten worden geregistreerd bij ECHA door leverancier/importeur (=registrant); Stof krijgt **REACH Registratie Nummer (RRN)**
- Veilig gebruik moet worden aangetoond voor stof voor gehele 'levensfase'
- Voor stoffen die een productie- of importvolume hebben van meer dan 1 ton per jaar moeten DNEL's worden afgeleid als een soort grenswaarde: **Derived No Effect Level**
- Voor kankerverwekkende stoffen zonder 'veilige ondergrens' moet een vergelijkbare grenswaarde worden afgeleid, de DMEL. Dit staat voor **Derived Minimal Effect Level**
- Voor stoffen in verkoop >10 ton (+ gevaarlijk) moet **Exposure Scenario (eSDS)** worden opgesteld.
- DNEL/DMEL geven dus aan hoeveel maatregelen, **Risk Management Measure (RMM)**, genomen moeten worden voor veilig gebruik.

DNEL centrale rol in assessment



Afleiden van DNELs/DMELs

- Registranten moeten één of meerdere DNELs (DMELs) afleiden. Voor de 'werkenden' en voor de algemene bevolking. (Wordt hier verder buiten beschouwing gelaten).
- Afhankelijk van de eigenschappen en gebruik stof zijn dat:
 - Lange termijn-dermaal systemische effecten X
 - Lange termijn-inhalatoir systemisch X (\approx OEL)
 - ~~Lange termijn-oraal systemische effecten~~ - (*alleen voor algemene bevolking*)
 - Lange termijn- dermaal lokale effecten X
 - Lange termijn- inhalator lokale effecten X
 - Acut inhalatoir- systemische effecten X
 - Acut dermaal - lokale effecten X
 - Acut inhalatoir- lokale effecten X

Afleiding van DNELs

Methode beschreven in REACH Guidance (1^e versie 2008)

(Chapter R.8: Characterisation of dose (concentration) response for human health)

- DNELs op basis van verplichte set gegevens
- DNELs = “dose descriptor ÷ “assessment factor”.
 - ”Dose descriptors” =de waarde voor het gezondheidseffect, het “eindpunt”
→ vastgesteld in toxicologische studies bv NOAEL, NOAEC, LD50, LC50, etc
 - “Assessment factors” = veiligheidsmarge voor de extrapolatie van dier naar mens
→ Vaste waarden die zijn vastgelegd in REACH Guidance
- DNEL afleiding kan ook met gebruik van humane data
- De laagste DNEL voor een bepaalde blootstellingsroute wordt gedocumenteerd in de rapportage (CSR) en gebruikt voor verdere risico analyse.
- (SC)OELs onder voorwaarden als DNEL te gebruiken

Assessment factors (AF) voorbeelden vlg REACH Guidance

Table R. 8-3 Allometric scaling factors for different species as compared to humans^a

Species	Body weight (kg)	AS factor ^b
Rat	0.250	4
Mouse	0.03	7
Hamster	0.11	5
Guinea pig	0.8	3
Rabbit	2	2.4
Monkey	4	2
Dog	18	1.4

- a) assuming the human body weight is 70 kg
- b) not applicable when setting an inhalation DNEL based on an inhalation animal study (see [APPENDIX R. 8-2](#))

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

Table R. 8-5 Assessment factors for duration extrapolation

Duration	Default assessment factor
sub-chronic to chronic	2
subacute to chronic	6
subacute to sub-chronic	3

- ^a'sub-chronic' usually refers to a 90 day study
- ^b'sub-acute' usually refers to a 28 day study
- ^c'chronic' usually refers to a 1.5 - 2 year study (for rodents)

Voorbeeld afleiding DNEL

- Dose Descriptor voor (fictieve) stof: NOAEL is 1000 mg/kg ;
Standaard uitgangspunten voor werknemer 70 kg
ademhalingsvolume van 10m³ (1 shift)
→ Startpunt is 7000 mg/m³
- AF waarden om te gebruiken conform REACH Guidance
 - 2 (route oraal naar route inhalatoir)
 - 4 (verschil in grootte rat en mens)
 - 2.5 (overige onzekerheid)
 - 5 (interspecies)
 - 6 (verschil in expositietijd)
 - 1 (dosis-respons)
 - 1 (kwaliteit van data)

AF totaal is (2x4x2.5x5x6x1x1=)600

- Uitkomst van DNEL ('long term, worker') is afgerond: (7000/600=) 12 mg/m³

Afleiding van DMEL

Methode beschreven in REACH Guidance

(Chapter R.8: Characterisation of dose (concentration) response for human health)

- Twee benaderingen beschikbaar voor DMEL:
 - '*Linearised*' benadering: wordt in principe gedreven door de aanname van een **hoog naar laag** lineaire dosisrespons relatie tussen tumorfvorming en blootstelling.
 - Uitgangspunt: Acceptatie van kankerrisiconiveaus van 10^{-5} bij vaststellen DMEL voor werkenden. Een risiconiveau van 10^{-5} betekent een levenslang risico op kanker bij 1 per 100.000 blootgestelde personen
 - Startpunt is **T25**. 25% van proefdieren krijgt kanker OF **BMD10** = (berekende) waarde waarbij 10% van proefdieren kanker krijgt
 - Toepassen van AF (deze zijn verschillend van DNEL)
 - '*Large Assessment Factor*' benadering ("EFSA" benadering; afkomstig van voedselindustrie).
 - Uitgangspunt is een vaste "Assessment Factor" voor berekening
 - Startpunt is "**BMLD10**" = het berekende, statistisch getal verbonden met een 10% hoger risico op kanker bij proefdieren (in vergelijking met controlegroep). Assessment Factor = 10.000 OF de T25 waarde. Assessment Factor = 10.000 x 2,5

DNEL/DMEL in de praktijk



DNEL resultaat

- DNEL 12 mg/m³
 - Lage DNEL leidt tot veel RMM (maatregelen) in Exposure Scenario
 - IOELV Bisphenol A = 10 mg/kg of 1,4 Dichlorobenzeen = 12 mg/kg → Vergelijkbaar?
- In 2010 werd “ECETOC Guidance” gepubliceerd met andere AF's, uitleg en interpretatie → REACH AF's werden ter discussie gesteld.

Assessment Factors; REACH vs ECETOC TRA

Default assessment factors from animal data					
Assessment factors – accounting for differences in: (page numbers in brackets refer to the REACH TGD)		Systemic effects		Local effects (inhalation)	
		REACH TGD	ECETOC	REACH TGD	ECETOC
Route-to-route extrapolation (p. 24-28)	Oral to inhalation	2			
	Inhalation to oral	1	(no proposal)		
	Oral to dermal	1			
	Dermal to inhalation	} case-by-case			
	Inhalation to dermal				
Interspecies (p. 29-33)	Correction for differences in metabolic rate (allometric factor)	Rat → humans 4	4	1	1
		Mice → humans 7	7		
	'Remaining differences'	2.5	in total allometry	2.5	1
Intraspecies (p. 33-34)	Worker	5	3	5	3
	General population	10	5	10	5
Exposure duration (p. 34-35)	Sub-acute to sub-chronic*	3	3	3	1
	Sub-chronic to chronic	2	2	2	1
	Sub-acute to chronic	6	6	6	1

RIVM: 'Onderzoek naar de kwaliteit van een aantal werker inhalatie-DNELs' (2014)

- Conclusies
 - In veel gevallen was door RIVM berekende DNEL lager dan geregistreerde DNEL
 - Registrant gebruikte ander uitgangspunt ('leading health effect') dus andere Dose Descriptor
 - Registrant gebruikte lagere Assessment Factoren uit **ECETOC TRA guidance**
 - Registranten hielden zich niet aan advies om vaste stof te maximeren op DNEL van 10 mg/kg.
 - Soms OELs gebruikt als DNEL, niet altijd goed gedocumenteerd.
 - Voor een enkele stof: Registrant berekende DNEL, maar RIVM vond DMEL beter.

Conclusies van Registrant m.b.t. afleiden DNEL

- Ongenuanceerd toepassen van assessment factoren kan leiden tot overdreven lage waarden
 - Weliswaar zéér veilige, lage grenswaarden
 - maar dwingen extra – onnodige – investeringen in beheersmaatregelen af
- Zorgvuldig afleiden van veilige DNEL's – transparant, veilig én haalbaar op de werkplek, door:
 - Het kritisch beoordelen van testresultaten
 - Het zorgvuldig toepassen van assessment factoren
- Recent afgeleide OEL's – volgens huidige kennisniveau – zullen op hetzelfde niveau uitkomen als genuanceerd afgeleide DNEL's.

Overgenomen uit presentatie Fenneke Linker (DSM), NVA symposium 2010

DNEL/DMEL voor de arbeidshygiënist



DNEL informatie in SDS, hoofdstuk 8

Safety data sheet

according to Regulation (EC) No. 1907/2006 (REACH)

1,4-Dichlorobenzene ≥99 %, for synthesis

SECTION 8: Exposure controls/personal protection

8.1 Control parameters

National limit values

Occupational exposure limit values (Workplace Exposure Limits)

Country	Name of agent	CAS No	Identifier	TWA [mg/m ³]	STEL [mg/m ³]	Ceiling-C [mg/m ³]	Notation	Source
EU	1,4-dichlorobenzene (p-dichlorobenzene)	106-46-7	IOELV	12	60			2017/164/EU
GB	1,4-dichlorobenzene (p-dichlorobenzene)	106-46-7	WEL	12	60			EH40/2005

Human health values

Relevant DNELs and other threshold levels				
Endpoint	Threshold level	Protection goal, route of exposure	Used in	Exposure time
DNEL	46,1 mg/m ³	human, inhalatory	worker (industry)	chronic - systemic effects
DNEL	300 mg/m ³	human, inhalatory	worker (industry)	acute - systemic effects
DNEL	1,4 mg/kg bw/day	human, dermal	worker (industry)	chronic - systemic effects
DNEL	7 mg/kg bw/day	human, dermal	worker (industry)	acute - systemic effects

Stof "identifler"(RNN) in hfd 1/3 SDS

SDS informatie hfd 1 (stof) of 3 (stof, mengsel)

1: Identification of substance / mixture

1. Product Identifier

Product Name **1,4-Dichlorobenzene**
 Product Code 094994
 CAS Number 106-46-7
 Other Names
 IUPAC
 MFCD Number MFCD00000604
 EC/EINECS 203-400-5
 REACH Number **01-2119472312-46-xxxx**

Product Name	Hazards	Concentration
1,4-Dichlorobenzene		
CAS Number: 106-46-7 EC/EINECS: 203-400-5 : 01-2119472312-46-xxxx	H319, H351, H400, H410 Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1, Carc. 2, Eye Irrit. 2	<=100%

Informatie identiteit stof in ECHA (RRN); REACH dossier

1,4-dichlorobenzene
 EC number: 203-400-5 | CAS number: 106-46-7

General information
 - Substance Identity
 - Administrative Information

Administrative information
 Substance registration details | Registrants/suppliers of the substance | **Registration numbers**
 Contact Persons responsible for the SDS

Classification & Labelling & PBT assessment

Registration Numbers

open all close all

- Registration numbers - Active

- 01-2119472312-46-0000
- 01-2119472312-46-0003
- 01-2119472312-46-0006
- 01-2119472312-46-0009
- 01-2119472312-46-0012
- 01-2119472312-46-0001
- 01-2119472312-46-0004
- 01-2119472312-46-0007
- 01-2119472312-46-0010
- 01-2119472312-46-0013
- 01-2119472312-46-0002
- 01-2119472312-46-0005
- 01-2119472312-46-0008
- 01-2119472312-46-0011
- 01-2119472312-46-0014

DNEL informatie vinden in REACH Dossier

1,4-dichlorobenzene

EC number: 203-400-5 | CAS number: 106-46-7

i General information

- Substance Identity
- Administrative Information

Classification & Labelling & PBT assessment

Manufacture, use & exposure

Physical & Chemical properties

Environmental fate & pathways

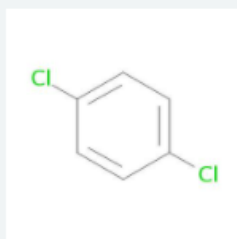
Ecotoxicological information

Toxicological information

Substance identity

Identification Type of substance Substance identifiers Compositions

Identification

	Display Name:	1,4-dichlorobenzene
	EC Number:	203-400-5
	EC Name:	1,4-dichlorobenzene
	CAS Number:	106-46-7
	Molecular formula:	C6H4Cl2
	IUPAC Name:	1,4-dichlorobenzene

Type of Substance

Composition:	mono-constituent substance
Origin:	organic



In “Toxicological Summary” info over DNEL en gebruikte AF

1,4-dichlorobenzene

Workers - Hazard via inhalation route	
Systemic effects	
Long term exposure	
Hazard assessment conclusion:	DNEL (Derived No Effect Level)
Value:	46.1 mg/m ³
Most sensitive endpoint:	repeated dose toxicity
Route of original study:	By inhalation
DNEL related information	
DNEL derivation method:	ECHA REACH Guidance
Overall assessment factor (AF):	5
Modified dose descriptor starting point:	NOAEC
Value:	230.65 mg/m ³
Explanation for the modification of the dose descriptor starting point:	In a repeated dose inhalation toxicity study in rats that were exposed days/week over 2 years the NOAEC(rat) is 75 ppm for systemic effects on kidneys as well as local effects at the respiratory tract (Also 2005)

AF for other interspecies differences:	1
Justification:	due to the complete database covering a wide variety of animals species
AF for intraspecies differences:	5
Justification:	worker, as advised in ECHA Guidance document R8
AF for the quality of the whole database:	1
Justification:	There is information available to cover all relevant toxicological endpoints. The available studies are of high or at least of a very good quality because they are mostly performed according to or equivalent to the current guidelines.
AF for remaining uncertainties:	1
Justification:	In an evaluation by ECETOC 2003 and 2010 it is considered that routine application of the factor 2.5 as default factor is scientifically unjustified. In addition, the complete database covers wide variety of animals species

In an evaluation by ECETOC 2003 and 2010 it is considered that routine application of the factor 2.5 as default factor is scientifically unjustified. In addition, the complete database covers wide variety of animals species

DMEL informatie

SDS informatie

3.1 Substances : Mono-constituent substance

Product/ingredient name	Identifiers	%	Regulation (EC) No. 1272/2008 [CLP]
1,2-dichloroethane	EC: 203-458-1 CAS: 107-06-2 Index: 602-012-00-7	100.000	Flam. Liq. 2, H225 Acute Tox. 4, H302 Skin Irrit. 2, H315 Eye Irrit. 2, H319 Carc. 1B, H350 STOT SE 3, H335 See Section 16 for the full text of the H statements declared above.

DNELs/DMELs

Product/ingredient name	Type	Exposure	Value	Population	Effects
1,2-dichloroethane	DMEL	Long term Inhalation	2.9 µg/m³	General population	Systemic
	DMEL	Long term Inhalation	6.6 mg/m³	Workers	Systemic
	DMEL	Long term Dermal	62.4 mg/kg bw/day	Workers	Systemic

REACH dossier informatie

1,2-dichloroethane

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

Hazard assessment conclusion: DMEL (Derived Minimum Effect Level)

Value: 6.6 mg/m³

Most sensitive endpoint: carcinogenicity

Route of original study: By inhalation

DNEL related information

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Modified dose descriptor starting point: T25

Value: 415.1 mg/m³

Acute/short term exposure

Overwegingen bij gebruik DNEL/DMEL

- Voordelen
 - Voor groot aantal stoffen is DNEL beschikbaar
 - Ook data voor andere routes/expositie momenten
 - Resultaten, gebruikte AF, methoden en overwegingen gedocumenteerd in ECHA REACH dossier
- Nadelen
 - Hoe de waarden te interpreteren? Arbeidshygiënist is geen toxicoloog.
 - Waarde onzekerheid (conservatief? DNEL/DMEL?)
 - Afleiding gaat volgens beschreven standaard. Wat wordt met “afwijkingen” gedaan?

DNEL/DMEL geeft nuttige informatie over de "orde van grootte" van grenswaarde. In bepaalde gevallen ook zeker geschikt om over te nemen.

Maar: Gebruik de DNEL/DMELS niet blind!

Bronnen

- Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, Version 2.1 (ECHA, 2012)
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258?msclid=0601d579b33511ecb9e3bdc7f6589955
- Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL (ECETOC TRA, 2010) :
<https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-110-Guidance-on-assessment-factors-to-derive-a-DNEL.pdf?msclid=6941ac9fb29411ec8b195b2c58fd9575>
- Evaluation of worker inhalation DNELs (RIVM, 2014), <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/110001001.pdf>
- Overzicht geregistreerde stoffen REACH:
<https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/registered-substances>

A photograph of a man in a light blue shirt sitting in a conference room, seen from behind. He is raising his right hand, pointing towards the front of the room, indicating he wants to ask a question. Other people are blurred in the background.

Questions?