

WEBINAR ECM SITOX

EVENTI FORMATIVI PER LA CLASSIFICAZIONE DEI PRODOTTI FITOSANITARI

7 e 9 aprile 2021



Pericolo e rischio

**Gli studi a supporto della valutazione del rischio
e della conseguente autorizzazione dei prodotti
fitosanitari: aspetti di salute umana**

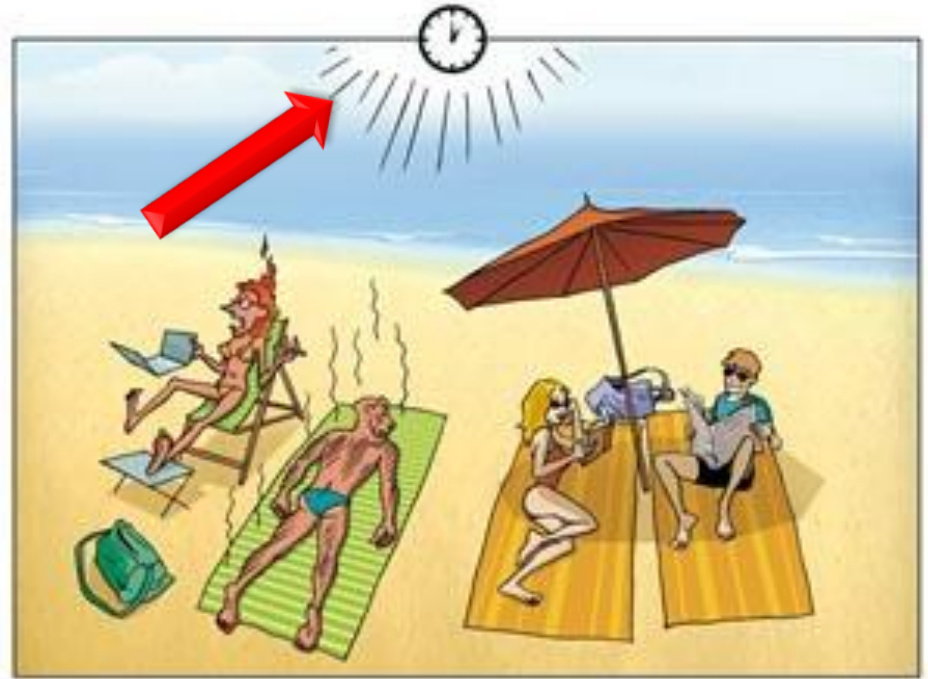
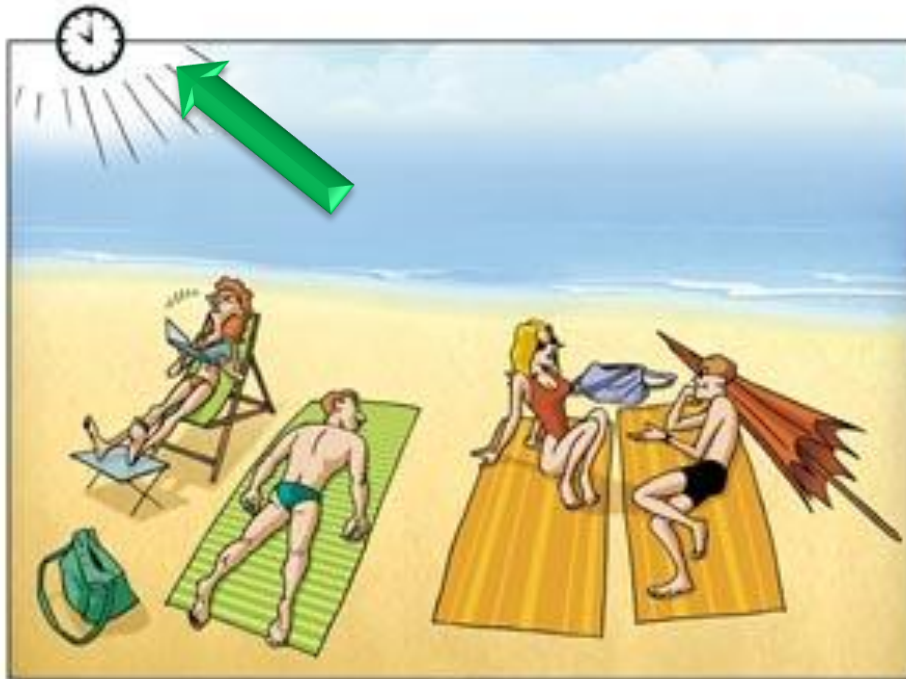
Emanuela Testai

**Istituto Superiore di Sanità
Department of Environment and Health
Rome-Italy**

emanuela.testai@iss.it



Alcuni concetti di base per la valutazione del rischio per i Prodotti Fitosanitari.



RISK = HAZARD x EXPOSURE

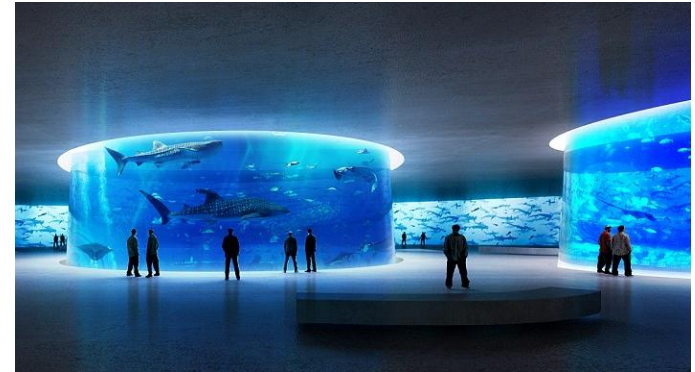
Il rischio è la risultante del prodotto tra pericolosità intrinseca dell'agente ed esposizione

Pericolo e rischio **NON** sono sinonimi nel linguaggio scientifico



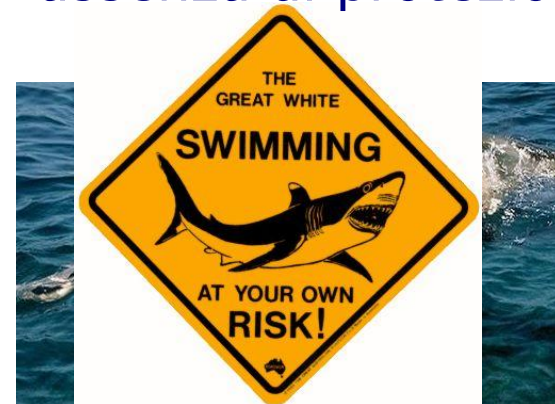
La **pericolosità** (hazard) è una caratteristica intrinseca dello squalo

Il **rischio** esprime la **probabilità** per l'uomo di essere attaccato (esposizione) e ferito (effetto)



L'impossibilità di attacco ('esposizione') rende il rischio trascurabile (ma mai zero)

Nuotare in acque infestate da squali aumenta il rischio (\propto all'assenza di protezioni)



HAZARD IDENTIFICATION:

What might harm you? What kind of effects are caused by the contaminant?

- ❖ Identification of adverse health effects
 - ❖ Human epidemiological data
 - ❖ Animal-based toxicological studies
 - ❖ *In vitro* toxicology data
 - ❖ Structure-activity consideration

DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP:

Which is the magnitude of health effects at different exposures?

- ❖ Quantification of adverse health effects
 - ❖ Dose-response for critical effect
 - ❖ Selection of critical data
 - ❖ Mode/mechanism of action
 - ❖ Kinetic variability
 - ❖ Dynamic variability

EXPOSURE ASSESSMENT: What is population that might be exposed to the contaminant? What are the routes, magnitude, duration and timing of the doses that people might receive?

- ❖ Levels of substance in food and diet
- ❖ Amounts of food consumed
- ❖ Intake in special population groups
- ❖ Intake in individuals
 - ❖ Max/min, regularly/occasionally

RISK CHARACTERISATION :

What is the health risk in the exposed population?

Il sistema di classificazione ed etichettatura (CLP) è basato esclusivamente sul **PERICOLO**

Rappresenta quindi una caratteristica qualitativa della sostanza o di un prodotto, **indipendentemente dal livello di esposizione**



Per stimare (preventivamente) o determinare un **rischio** (**probabilità** di effetti avversi) non si può prescindere dal livello di **esposizione** ed è assolutamente necessario disporre della **relazione dose risposta**

Essere esposti ad una piccola quantità di una sostanza etichettata come 'tossica' non corrisponde necessariamente ad un danno per la salute: dipende dall'esposizione

RELAZIONE DOSE-RISPOSTA

A quale concentrazione si osserva l'effetto ?

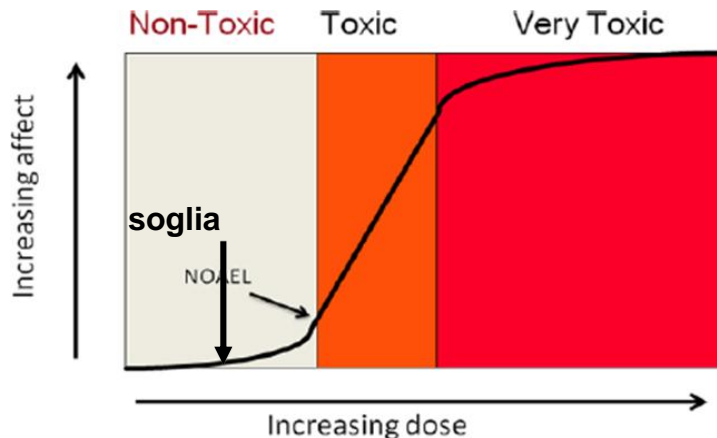
Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit.

Dosis sola facit ut venenum non sit ' (Paracelso)

Il paradigma della tossicologia e della VdR è che la risposta di un organismo a una sostanza chimica aumenta/diminuisce proporzionalmente alla dose di esposizione.



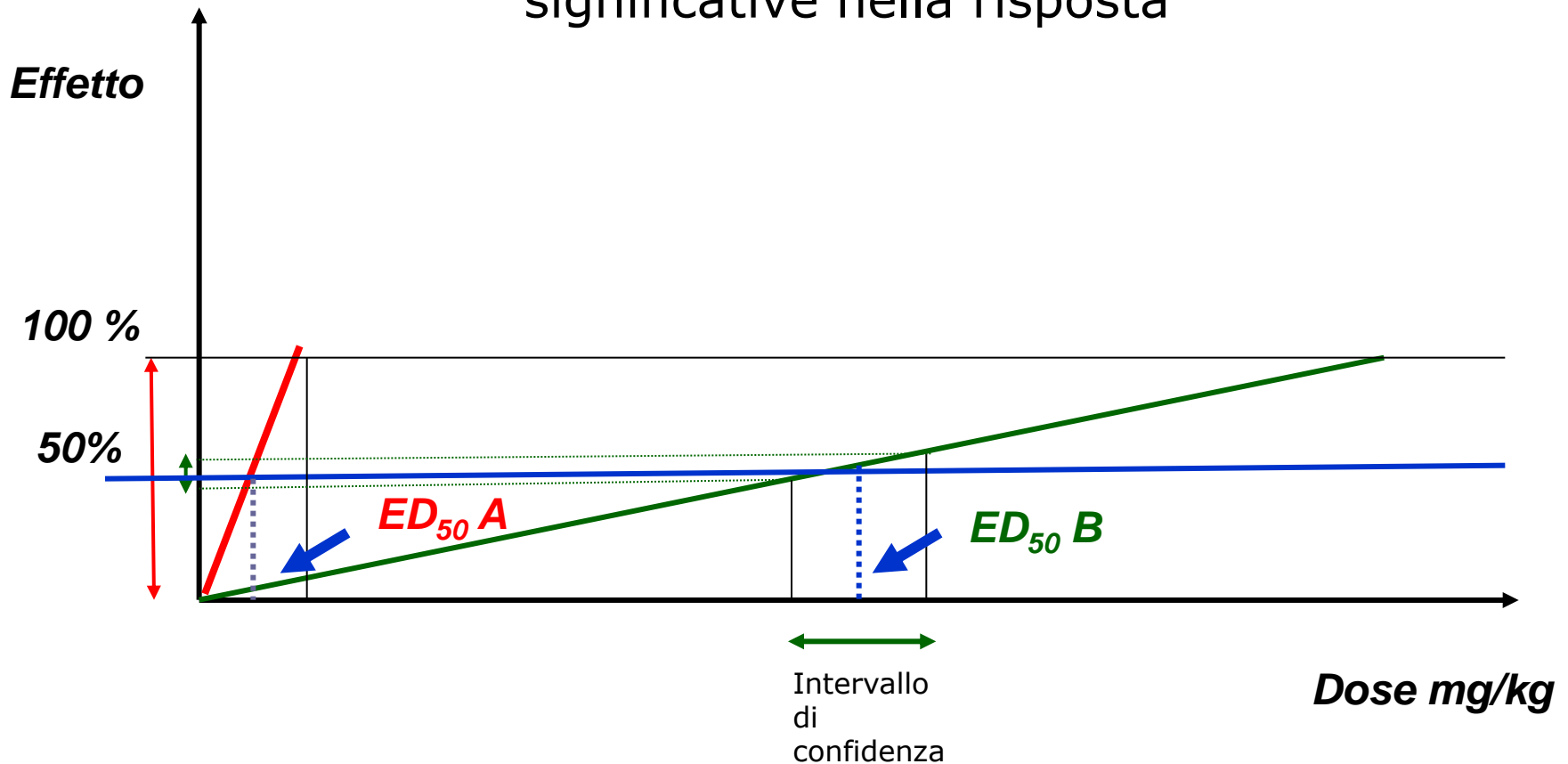
Questo determina una relazione dose-risposta monotonica, nella quale l'effetto aumenta (o diminuisce) nell'intervallo di dosi possibili senza cambiare direzione.



Per le sostanze chimiche senza potenziale genotossico esiste una **dose soglia** al di sotto della quale non ci sono effetti avversi

Relazione Dose-risposta

Importanza della pendenza della curva: più è ripida e maggiore è l'incertezza legata alla valutazione del rischio \Rightarrow piccole variazioni nell'esposizione corrispondono a differenze significative nella risposta



Non tenendo conto della relazione dose-risposta e della successiva comparazione con i livelli di esposizione reale (approccio *risk based*) l'approccio *hazard based* (CLP) non può essere utilizzato come unico strumento per prendere decisioni in ambito di salute pubblica

Quanto è importante la dose?

L'esempio dell'**Ossido di idrogeno**

- ✓ A dosi basse non è tossico e anzi è essenziale per la vita.
- ✓ A dosi molto alte altera i livelli di alcuni ormoni (aldosterone, renina e angiotensina) da cui dipende il nostro equilibrio idrico salino. Gli effetti possono essere molto gravi fino al decesso.



**Basandoci sulla identificazione del pericolo,
l'acqua è tossica e con proprietà ED!**

I prodotti fitosanitari non possono essere commercializzati o utilizzati se non prima autorizzati.

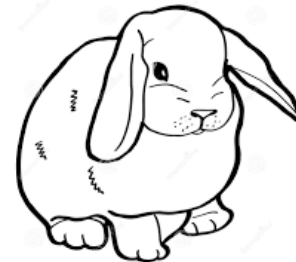
Si usa un sistema a due livelli in cui l'EFSA valuta con un processo peer review le sostanze attive contenute nei prodotti fitosanitari e gli Stati membri valutano e autorizzano i *prodotti fitosanitari* a livello nazionale.

- EU legislation and EFSA guidance documents detail how to compile dossiers for submission and the information and studies required for the evaluation



The **toxicological data-package** included:

- ✓ Toxicity studies with rat, mice, dogs, rabbits
- ✓ ADME (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion) in vivo in the rat.....



Qualità dei dati



Linee Guida

OECD

**Affidabilità scientifica e
standardizzazione
dei protocolli sperimentali**

BPL

**Totale Tracciabilità
e riservatezza del
dato**



**Mutuo Riconoscimento dei Dati
MAD (Mutual Acceptance of Data)**



**Evita la duplicazione dei test a scopo regolatorio
Facilita gli scambi commerciali**



> A to Z

Search oecd.org [Search icon]

OECD Home

About

Countries

Topics

> Français

OECD Home > Chemical safety and biosafety

Chemical safety and biosafety

- > Testing of chemicals
- > Assessment of chemicals
- > Risk management of chemicals
- > Chemical accident prevention, preparedness and response
- > Pollutant release and transfer register
- > Safety of manufactured nanomaterials
- > Agricultural pesticides and biocides
- > Biosafety - BioTrack

Find



- >> [Guidelines for the testing of chemicals](#)
- >> [Good Laboratory Practice \(GLP\)](#)
- >> [Quantitative Structure-Activity Relationships Project \[\(Q\) SARs\]](#)
- >> [Legal recommendations and decisions](#)
- >> [Environment, health and safety briefs](#)

Display all by

Country

Date

What's New

- >> [New pesticide guidance aiming to harmonise field testing is important scientific step](#)
1 March 2016
- >> [First hands-on review of test methods to determine the physico-chemical properties of nanomaterials published](#)
11 February 2016
- >> [Report on Alternatives Assessment of Harmful Chemicals](#)

Directories and databases




[IOMC toolbox for decision-making in chemicals management](#)

A tool enabling countries to identify the most appropriate and efficient actions to solve specific national problems related to chemicals management. It has been developed by the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) of which OECD is a member.

>> [More directories and databases on Chemical safety and biosafety](#)

Publications



[Safety Assessment of Foods and Feeds Derived from Transgenic Crops, Volume 2](#)

The second volume compiles information for use during the regulatory assessment of food/feed products of modern biotechnology (compositional considerations, use, key products & components), that should be of value for commercial applicants, regulators, assessors and scientists.

>> [More publications on Chemical safety and biosafety](#)

Focus

Home > Books > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4

Health Effects

The OECD Guidelines for the Testing of Chemicals is a collection of about 150 of the most relevant internationally agreed testing methods used by government, industry and independent laboratories to identify and characterise potential hazards of chemicals. They are a set of tools for professionals, used primarily in regulatory safety testing and subsequent chemical and chemical product notification, chemical registration and in chemical evaluation. They can also be used for the selection and ranking of candidate chemicals during the development of new chemicals and products and in toxicology research. This group of tests covers health effects.

[Less](#)

English | Also available in: [French](#)

[More On](#)

ISSN: 20745788 (online) | <https://doi.org/10.1787/20745788>

[Email this Page](#)

[Subscribe to the RSS feed](#)

1 - 20 of 77 results

1 2 3 4 | [Next >](#)

Mark	Date	Title	Click to Access
>	27 Jun 2018	Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents OECD	PDF READ
>	27 Jun 2018	Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study OECD	PDF READ
>	27 Jun 2018	Test No. 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study	PDF READ

B.6 Toxicological and Metabolism data

B.6.1 Absorption, distribution, metabolism and excretion in mammals

B.6.1.1 Absorption, distribution, metabolism and excretion by oral route

B.6.1.2 Absorption, distribution, metabolism and excretion by other routes

B.6.1.3 Summary of metabolism studies

B.6.2 Acute toxicity

B.6.2.1 Oral

B.6.2.2 Dermal

B.6.2.3 Inhalation

B.6.2.4 Skin irritation

B.6.2.5 Eye irritation

B.6.2.6 Skin sensitisation

B.6.2.7 Phototoxicity

B.6.2.8 Summary of acute toxicity

B.6.3 Short-term toxicity

B.6.3.1 Oral 28-day study

B.6.3.2 Oral 90-day study

B.6.3.3 Other routes

B.6.3.4 Summary of short-term toxicity

B.6.4 Genotoxicity

B.6.4.1 *In vitro* studies

B.6.4.2 *In vivo* studies in somatic cells

B.6.4.3 *In vivo* genotoxicity in germ cells

B.6.4.4 Summary of genotoxicity testing



La **presenza** di una sostanza in un prodotto (o matrice ambientale o alimento) **non è automaticamente sinonimo della presenza di un danno.**

1. Dipende dalla quantità

2. Dipende

circa

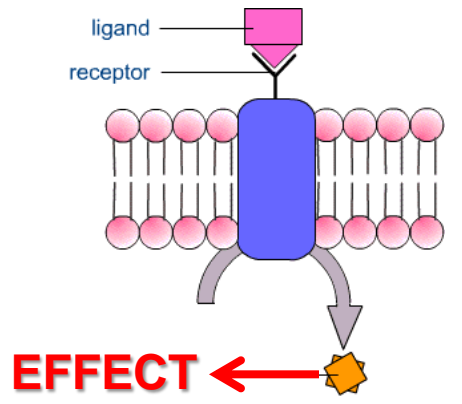
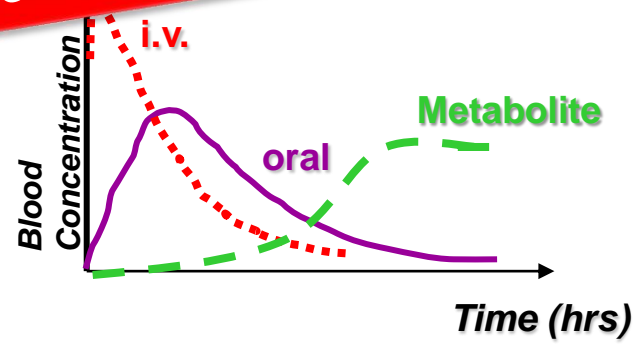
con

det

inte

Non è la dose esterna che provoca un effetto sistemico. La tossicità sistemica di una sostanza è infatti dipendente dalla concentrazione della sostanza a livello del sito d'azione nell'organo bersaglio (dose interna).

Exposure



The EU Legal framework (Reg EU 283/2013, OJ: L93/22)

5.1.1 ADME after exposure by oral route

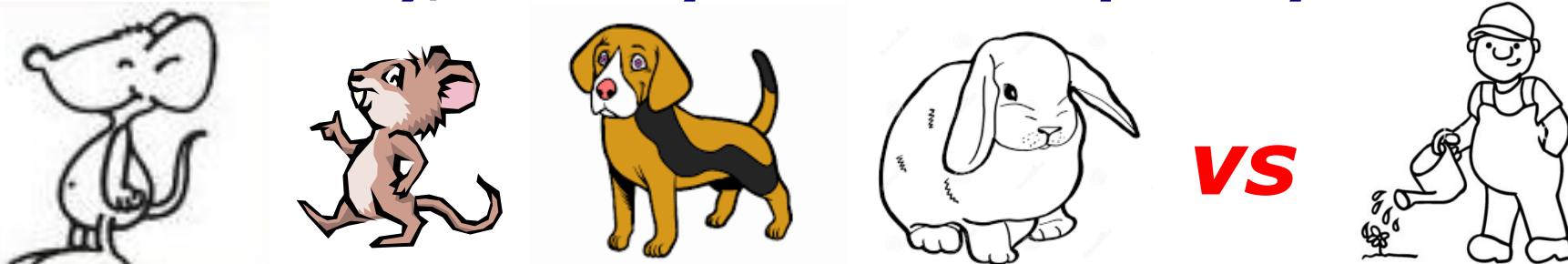
Comparative in vitro metabolism studies shall be performed on animal species to be used in pivotal studies and on **human** material (microsomes or intact cell systems) in order to determine the **relevance of the toxicological animal data** and to **guide in the interpretation of findings and in further definition of the testing strategy**

An **explanation** shall be given or **further tests** shall be carried out where a **metabolite is detected in vitro in human material** and not in the tested animal species.

5.5. Long term toxicity and carcinogenicity

- If comparative metabolism data indicate that either rat or mouse is an inappropriate model for human cancer risk assessment, an alternative species shall be considered

If in preclinical tox species there is lower or no exposure to a metabolite which is formed in humans (**disproportionate or unique human metabolite**), toxicity is not adequately assessed



The relevance of having **toxicity data in animal models with dissimilar metabolic profile** to those found in **humans** shall be addressed (human relevance of findings in a WoE approach)

Whenever such metabolic information is available, should be taken into consideration for study design and risk assessment and for understanding the MoA

B.6.5 Long-term toxicity and carcinogenicity

- B.6.5.1 Long-term oral toxicity in rats and dogs and carcinogenicity in rats
- B.6.5.2 Carcinogenicity study in the mouse
- B.6.5.3 Mechanism of action and supporting data
- B.6.5.4 Summary of long-term toxicity and carcinogenicity

B.6.6 Reproductive toxicity (rat, mouse, rabbit)

- B.6.6.1 Generational studies
- B.6.6.2 Developmental toxicity studies
- B.6.6.3 Summary of reproduction and developmental studies

B.6.7 Neurotoxicity

- B.6.7.1 Neurotoxicity studies in rodents
- B.6.7.2 Delayed polyneuropathy studies
- B.6.7.3 Summary of neurotoxicity

B.6.8 Other toxicological studies

- B.6.8.1 Toxicity studies of metabolites and relevant impurities
- B.6.8.2 Supplementary studies on the active substance
- B.6.8.3 Studies on endocrine disruption
- B.6.8.4 Summary of studies on metabolites and suppl studies on the active substance

B.6.9 Medical data

- B.6.9.1 Medical surveillance on manufacturing plant personnel and monitoring studies
- B.6.9.2 Data collected on humans
- B.6.9.3 Direct observations
- B.6.9.4 Epidemiological studies
- B.6.9.5 Diagnosis of poisoning (determination of active substance, metabolites), specific signs of poisoning, clinical tests



La **relazione dose-risposta** negli studi elencati è fondamentale per identificare le dosi di riferimento (o ***Point of Departure***, quali i NOAEL/LOAEL o la Benchmark Dose da studi sperimentali) da cui derivare, attraverso l'applicazione di opportuni fattori di incertezza, **valori di riferimento "health based"** per l'esposizione umana:

- ***Acute Reference Dose o ARfD*** per l'esposizione acuta
- ***Acceptable Daily Intake (ADI)***, per l'esposizione cronica ad una sostanza attiva

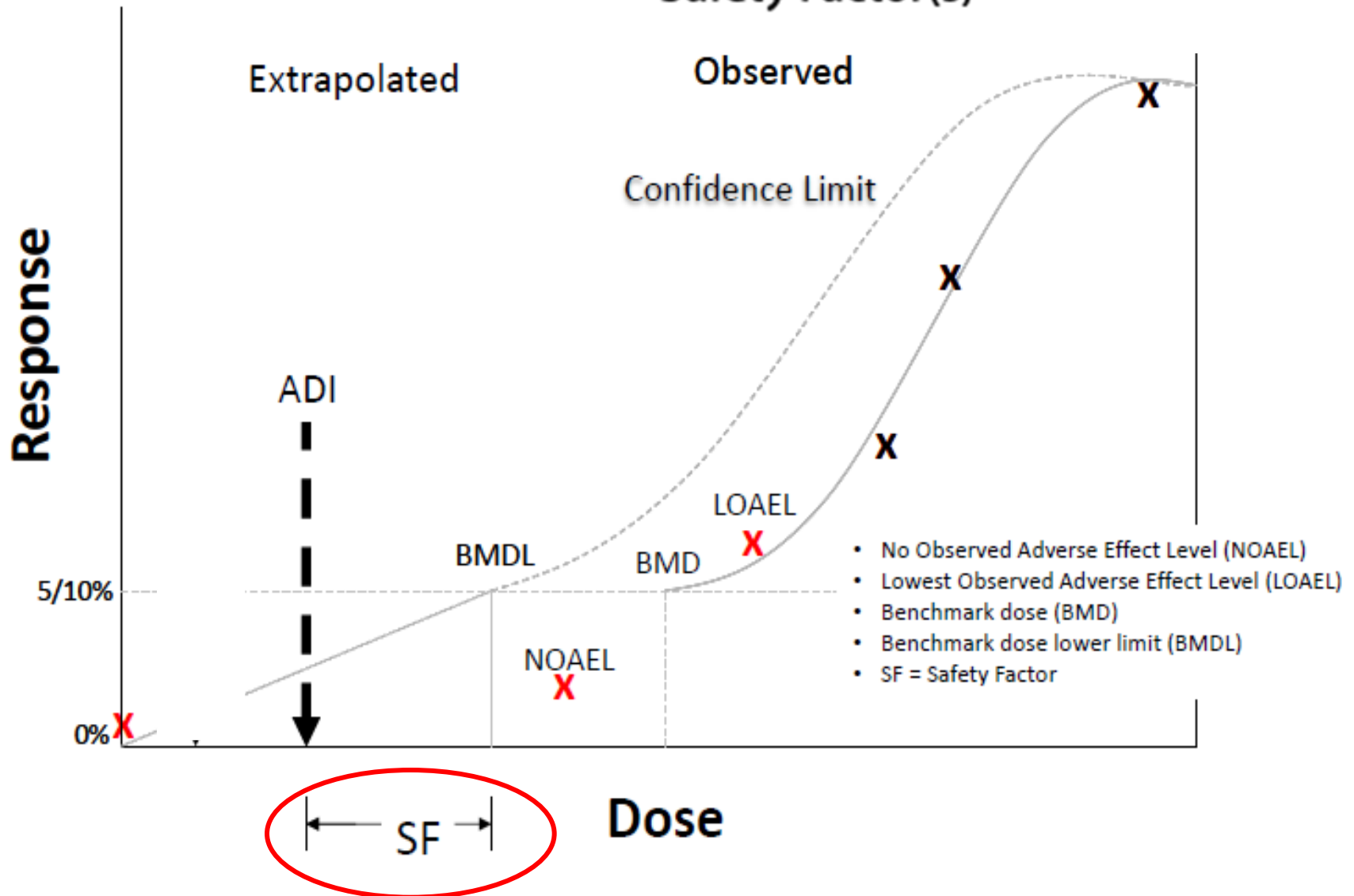
Per l'identificazione dei valori di riferimento per gli effetti con soglia si parte dalla derivazione di **NOAEL o BMDL**, dopo aver identificato l'**effetto critico**

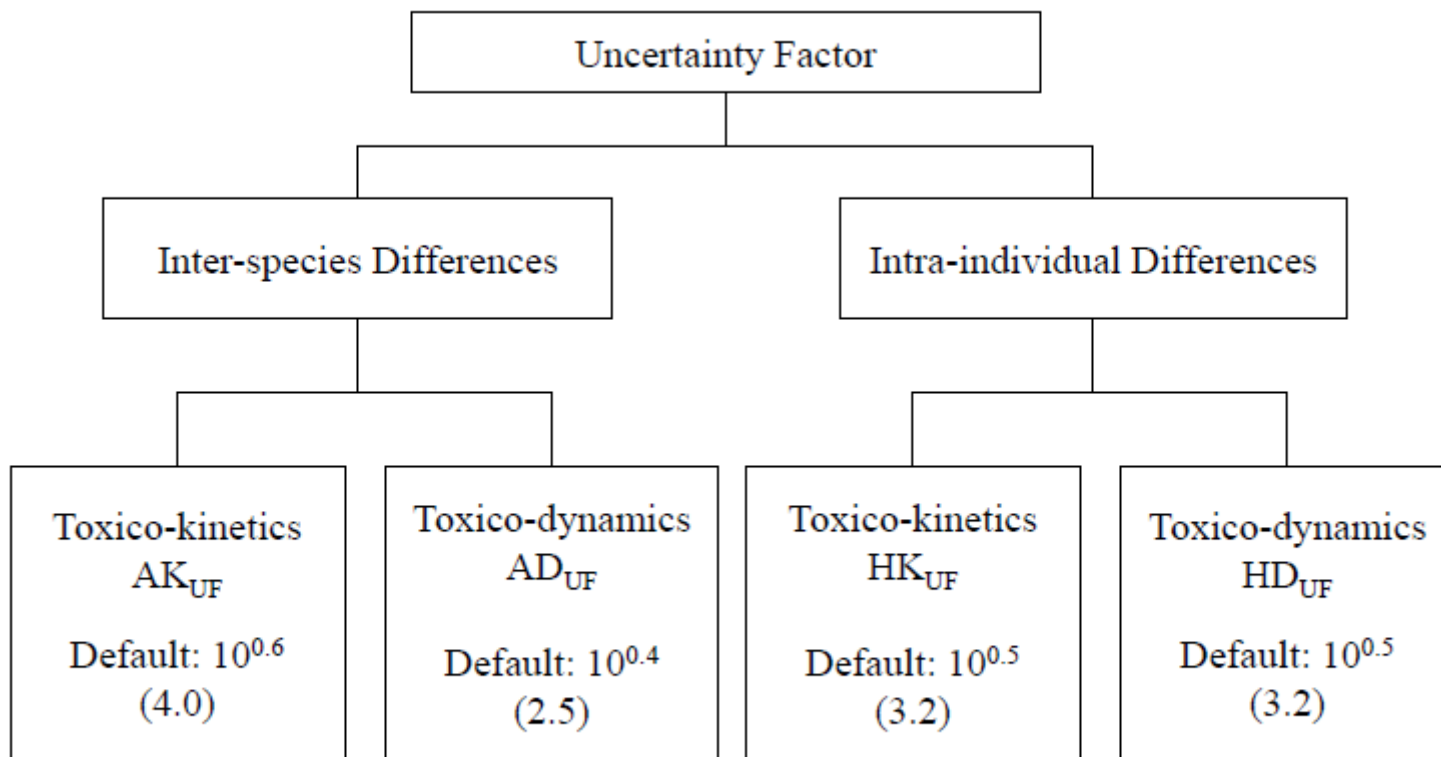
⇒ è presente alle dosi più basse.

⇒ è più rilevante dal punto di vista tossicologico

nella specie più appropriata e più sensibile per la durata e attraverso la via di esposizione più simili alle reali condizioni d'uso: questi dati si riferiscono alla s.a.

$$\text{ADI (human dose)} = \frac{\text{NOAEL (experimental dose)}}{\text{Safety Factor(s)}}$$





Renwick, 1991 & 1993; Health Canada, 1994; IPCS, 2005; USEPA, 2014

23

Poter disporre di dati specifici per una sostanza aiuta a diminuire l'incertezza modificando i fattori di default

Studi necessari per l'approvazione di un P.F.

- B.6 **Toxicology and metabolism data and assessment of risks for humans**
- B.6.1 Acute toxicity of plant protection product
 - B.6.1.1 Oral toxicity
 - B.6.1.2 Dermal toxicity
 - B.6.1.3 Inhalation toxicity
 - B.6.1.4 Skin irritation
 - B.6.1.5 Eye irritation
 - B.6.1.6 Skin sensitisation
 - B.6.1.7 Supplementary studies
 - B.6.1.8 Supplementary studies
 - B.6.1.1
- B.6.2 **Dermal absorption**
 - B.6.2.1 Dermal absorption
 - B.6.2.2 Cutaneous permeation, in vitro using rat and human skin
 - B.6.2.3 Supplementary studies on dermal absorption
- B.6.3 **Available toxicological data relating to co-formulants**
- B.6.4 **Exposure data**
 - B.6.4.1 Operator exposure
 - B.6.4.2 Bystander and resident exposure
 - B.6.4.3 Worker exposure
- B.6.5 **Exposure and risk assessment**

Usati per la
classificazione
del P.F.

I risultati di uno studio sperimentale gerarchicamente qualsiasi risultato di una procedura per calcolo



L'importanza dell'esposizione e dello spirito critico nella valutazione

- Quando gli aerosol generati nell'irrorazione di pesticidi sono caratterizzati da goccioline di dimensioni che li rendono non respirabili, è possibile richiedere una deroga per presentare lo studio di tossicità per inalazione. Nessuna tossicità sistemica è prevista per questa via
- Le particelle che non possono essere inalate possono essere ingerite: pertanto la tossicità osservata può essere il risultato di g.i. assorbimento

Operator Risk assessment: AOEL Definition

AOEL : The Acceptable Operator Exposure Level is the maximum amount of active substance to which the operator may be exposed without any adverse health effects.

The AOEL is a health-based limit-value and is established on the basis of the full toxicological package required for Annex I inclusion.

The default AOEL represents the internal (absorbed) dose available for systemic distribution from any route of absorption and is expressed as an internal level (mg/kg bw/d).

External NOAEL from route-specific study should be converted to an internal value

Procedure

- Select relevant NOAEL (study)
- **Select absorption data**
- Define the Assessment Factors (AF) to be used.
- Derive AOEL value (default for PPP is short term, systemic value)



Correction for absorption in Risk Assessment for operators

- Uptake after oral exposure
- Based on toxicokinetic/ADME study (OECD 417)
- If the absorbed dose after oral administration at a relevant dose level is significantly lower (<80%) than the applied dose, the dose is corrected with a factor equalling the percentage absorption.

$$AOEL_{\text{systemic}} \text{ (mg/kg bw/d)} = (\text{NOAEL}_{\text{oral}} \times A) : 100$$

–A is the fraction of the substance that is taken up by the body after oral administration (e.g. 60% oral absorption: $A = 0.6$).

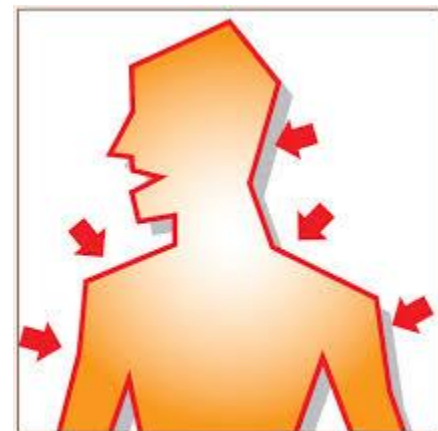
Correction has to be applied also to dermal absorption



VS



Nel calcolo del livello di **esposizione al p.f. degli operatori**, l'entità di assorbimento cutaneo, il fattore di diluizione, il tipo di solvente, la durata dell'irrorazione, il tipo di motore usato per l'irrorazione e il dispositivo di protezione dall'esposizione sono tutti fattori chiave per una stima precisa. Tra questi, **l'assorbimento cutaneo** è il fattore più importante per il calcolo della dose interna che dipende dall'efficacia di penetrazione attraverso la barriera cutanea.



Assorbimento cutaneo.

Quando si misura il livello di esposizione dell'operatore utilizzando **modelli previsionali**, l'assorbimento cutaneo dovrebbe essere disponibile per ciascun p.f.. Tuttavia, se non sono disponibili dati sperimentali l'EFSA ha raccomandato di utilizzare un **valore predefinito** del 75% quando la concentrazione del principio attivo in un p.f. è inferiore al 5% e del 25% quando il principio attivo è superiore al 5% (EFSA, 2012, 2017). Inoltre, il tasso di assorbimento cutaneo predefinito del 10% è stato suggerito dall'EFSA (2012) per le sostanze chimiche con un peso molecolare superiore a 500 e un valore log Kow inferiore a -1 o superiore a 4.



Possibili rischi per la salute dei consumatori

Secondo il regolamento (CE) n.396/2005, i **livelli massimi di residui (LMR)** sono i tenori massimi di residui di pesticidi ammessi per legge all'interno o sulla superficie di alimenti o mangimi, fatte salve le buone prassi agricole (GAP) e l'*esposizione* minima possibile dei consumatori per tutelare quelli vulnerabili.

Gli LMR vengono calcolati dopo una valutazione delle proprietà del principio attivo (es: ARfD e ADI) e della destinazione d'uso del *p.f.* (studi di campo e residui su derrate) e delle abitudini alimentari (quadro espositivo) .



Prima che un LMR venga stabilito l'EFSA valuta il comportamento dei residui del pesticida e i possibili rischi per la salute dei consumatori connessi alla presenza di residui nei cibi. Se la *valutazione del rischio* da parte dell'EFSA non individua rischi inaccettabili per il consumatore, vengono stabiliti LMR armonizzati a livello di UE e il prodotto fitosanitario può essere autorizzato.

Valutazione a posteriori (post-marketing)

Annualmente l'EFSA, sulla base dei risultati dei vari piani Nazionali Residui effettua una *valutazione del rischio* alimentare acuto (cioè a breve termine) e cronico (cioè a lungo termine) associando i dati desunti dal programma coordinato dall'UE con le informazioni sul consumo di alimenti fornite dagli SM.

Sulla base dei dati del 2018 l'EFSA ha concluso che, stando alle attuali conoscenze scientifiche, è improbabile che l'*esposizione acuta* e cronica a residui di pesticidi tramite l'alimentazione possa destare preoccupazioni per la salute del consumatore.



GRAZIE!

