

# Occupational exposure limit values for chemical risk assessment at European level

## I valori limite per la valutazione del rischio chimico a livello europeo

Andrea Cattaneo\*, Andrea Spinazzè, Domenico Maria Cavallo

Dipartimento di Scienza e alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria, Como

\*Corresponding author:

Andrea Cattaneo, Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria, Via Valleggio, 11 - 22100 Como, Italy; Ph. + +39 031 2386642, e-mail: andrea.cattaneo@uninsubria.it

Different occupational exposure limit values for chemicals exist at European level and were developed within different legislative frameworks. OELs are developed for occupational safety and health purposes while DNELs were initially intended to play a role within risk management processes and prevention schemes. This could result in a confusing landscape for defining harmonized criteria of selection of the most appropriate limit value by experts and for the application of such limit values in workplaces by downstream users while analyzing the risk management measures in real exposure scenarios. The main scope of this work is to summarize and evaluate the most important factors behind the differences among the various exposure limit values for chemical risk assessment at European level, in terms of field of application, derivation process and purposes. We intend also to provide the occupational hygienist with basic elements for selecting the most relevant limit values to be used within the risk assessment process.

**Key words:** Exposure assessment, DNELs, OELs, derivation process, occupational hygienist

Allo stato attuale, a livello comunitario coesistono valori limite di esposizione occupazionale per gli agenti chimici che derivano dai diversi approcci alla valutazione e gestione del rischio presenti nella normativa sociale e in quella di prodotto. Il quadro che ne deriva può generare posizioni non sempre coincidenti tra esperti nel campo dell'igiene industriale e una certa qual confusione tra gli utilizzatori a valle nell'applicazione delle condizioni specificate negli scenari di esposizione ai sensi del Regolamento REACH. Lo scopo principale del presente lavoro è quello di riassumere e disaminare le principali differenze tra i diversi valori limite proposti per la valutazione del rischio a livello europeo, in termini di campo di applicazione, processo di derivazione e finalità per le quali sono proposti. Si vuole inoltre fornire all'igienista occupazionale elementi utili selezione dei valori limite più robusti per lo specifico scopo della valutazione.

### Introduzione

Il quadro dei valori limite di esposizione per agenti chimici a livello di Unione Europea è attualmente costituito dalla coesistenza dei Valori Limite di Esposizione Occupazionale o "Occupational Exposure Limit Values" (OELVs) e dai Livelli Derivati di non Effetto o "Derived No Effect Levels" (DNELs). I primi sono stati fino ad oggi proposti dallo SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits), un gruppo interdisciplinare di esperti stabilito dalla UE nel 1990 sulla base essenzialmente di un processo che parte dallo studio della letteratura scientifica tossicologica ed epidemiologica. In particolare, i Valori Limite Indicativi di Esposizione Professionale (IOELVs) sono OELVs non vincolanti e di tipo health-based, sono riportati nelle Direttive 91/322/CEE [Comunità Economica Europea, 1991] (originariamente 27 sostanze, di cui 10 ancora in elenco), 2000/39/CE [Comunità Europea, 2000] (61 sostanze), 2006/15/CE [Comunità Europea, 2006] (33 sostanze di cui 17 in sostituzione di sostanze già elencate nella 91/322/EEC), 2009/161/UE [Unione Europea, 2009] (19 sostanze), 2017/164/UE [Unione Europea, 2017] (33 sostanze, di cui 6 modificano IOELVs contenuti in prece-

denti Direttive) e devono essere considerati dagli stati membri nel momento in cui stabiliscono OELVs a livello nazionale. I livelli vincolanti di esposizione professionale (BOELVs) sono invece da intendere alla stregua di riferimenti minimi di tipo igienistico, appositamente sviluppati per la protezione della salute di lavoratori esposti a sostanze con effetti di tipo genotossico, cancerogeno o di sensibilizzazione respiratoria per cui non è possibile definire un livello di non effetto (NOAEL) o un livello minimo di effetto (LOAEL). I BOELVs sono proposti ed elencati nelle Direttive 98/24/CE [Comunità Europea, 1998], 2003/18/CE [Comunità Europea, 2003] e 2004/37/CE [Comunità Europea, 2004]. Gli Stati Membri devono stabilire valori limite basati sui BOELV, comunque non eccedenti questi valori. I DNELs sono livelli di esposizione alla sostanza al di sotto dei quali si può prevedere che non si verifichino eventi avversi. Pertanto, corrispondono alla soglia di esposizione alla sostanza oltre la quale non dovrebbero essere esposte le popolazioni di riferimento. Vengono proposti nell'ambito del Regolamento REACH (2006/1907/CE) [Comunità Europea, 2006] e sono calcolati, da parte dei registranti, sulla base di descrittori dose-risposta che possono derivare da studi sull'uomo, sull'ani-

male o da test alternativi e applicando una procedura standardizzata riportata in una specifica linea guida dell'Agenzia Chimica Europea (ECHA) [ECHA, 2012]. Il presente contributo include anche risultati e considerazioni derivate dall'analisi della letteratura scientifica sull'argomento, oltre che dalla valutazione critica dei processi alla base della definizione di Valori Limite di Esposizione, al fine di fornire una base conoscitiva in merito alle ragioni per cui esistono valori limite diversi per le stesse sostanze chimiche, per un utilizzo critico di questi valori nell'ambito del processo di valutazione dell'esposizione occupazionale ad agenti chimici.

## Materiali e metodi

Particolare risalto è dato alle procedure utilizzate dallo SCOEL per la proposta di OELVs e per la definizione di DNELs in ambito REACH, mediante analisi della documentazione e linee guida ufficiali. In quest'ambito, sono stati anche considerati i diversi possibili aspetti legati a una serie di decisioni di tipo scientifico e politico, dettate da rigide procedure di risk assessment piuttosto che da decisioni da parte di gruppi di esperti con un diverso peso delle componenti della soggettività da un lato e della competenza dell'altro, che possono in ultima istanza portare alla definizione e proposta di valori limite di esposizione occupazionale diversi per la medesima sostanza. E' stato inoltre considerato il possibile contributo delle finalità di gestione del rischio alla base della necessità di sviluppare livelli di soglia utili a valutare l'esposizione occupazionale, oltre che il contesto regolatorio in cui si inseriscono queste procedure. Le rilevanze emerse secondo questa metodologia sono state interpretate e discusse anche alla luce degli approfondimenti e criticità espresse da esperti nella letteratura scientifica.

## Risultati e discussione

In generale, i passaggi per la derivazione di un limite di esposizione occupazionale sono i seguenti [Deveau et al., 2015]:

- definizione dello scenario e formulazione del problema (ivi compresi la finalità del processo e l'ambito di utilizzo del livello derivato);
- raccolta, studio e valutazione della letteratura scientifica rilevante per lo scenario e il problema definiti (studi originali e revisioni scientifiche di tossicologia sperimentale ed epidemiologia occupazionale o ambientale, con approfondimento su proprietà chimico-fisiche, tossicocinetica, tossicodinamica e meccanismi d'azione della sostanza);
- scelta dell'effetto critico e del più appropriato indicatore di non effetto o di effetto alla dose minore (NOEL, LOAEL, BMD) in funzione anche di fattori inerenti alla formulazione del problema come il livello di protezione da ottenere nell'ambito della gestione del rischio, il tipo di popolazione occupazionale oggetto della pre-

venzione e la qualità scientifica del lavoro di riferimento valutabile con criteri tossicologici [Klimisch et al., 1997] ed epidemiologici [Money et al., 2013] pubblicati o alla luce dell'esperienza dei *risk assessors* coinvolti nel processo decisionale;

- se necessario, applicazione di fattori di correzione, incertezza o estrapolazione per migliorare la corrispondenza dell'indicatore di partenza selezionato con la finalità ultima del processo e l'ambito di utilizzo del livello da derivare o proporre alle Istituzioni. Tra questi, i fattori di estrapolazione animale-uomo o che tengano conto della variabilità intraspecie, i fattori di correzione per durata dell'esposizione e via di esposizione e i fattori di incertezza relativi alla carenza/qualità dei dati a disposizione piuttosto che alla gravità dell'effetto critico considerato sono generalmente quelli più frequentemente applicati;
- revisione del processo di derivazione da parte di esperti esterni (peer-review);
- possibile avvio di un processo di consultazione pubblica (portatori di interesse, etc.);
- pubblicazione del report finale.

Quando è possibile definire un valore limite di esposizione di tipo health-based, lo SCOEL adotta la seguente procedura [SCOEL, 2018], che può tuttavia variare in funzione del tempo di esposizione (8-h TWA piuttosto che STEL), mentre un diverso approccio è applicato nel caso di sostanze reprotossiche, piuttosto che cancerogene o mutagene non dose-soglia.

- raccolta di tutti i dati rilevanti per la sostanza considerata, ivi comprese informazioni sperimentali sull'uomo, sull'animale e di dati di contesto (come le proprietà chimico-fisiche) comunque utili al processo di derivazione di un OELV;
- valutazione dell'adeguatezza dal database rispetto all'obiettivo di stabilire un OELV;
- identificazione degli effetti avversi che possono derivare da un'esposizione alla sostanza;
- selezione degli effetti avversi fondamentali nell'ambito del processo di derivazione;
- identificazione degli studi di riferimento sull'uomo o sull'animale per gli effetti critici e valutare la qualità e il rigore scientifico di questi studi;
- verifica del fatto che la sostanza agisca secondo un modello convenzionale basato su una soglia di effetto. Se non esiste una dose al di sotto della quale non si manifesta tossicità, lo SCOEL applicherà altri approcci;
- valutazione della relazione dose-risposta per ogni effetto critico e identificazione e selezione di NOAELs o, in alternativa, LOAELs o BMDs;
- valutazione in merito all'opportunità di aggiungere un limite di esposizione sul breve periodo (STEL) in aggiunta a un limite TWA sulle 8 ore;

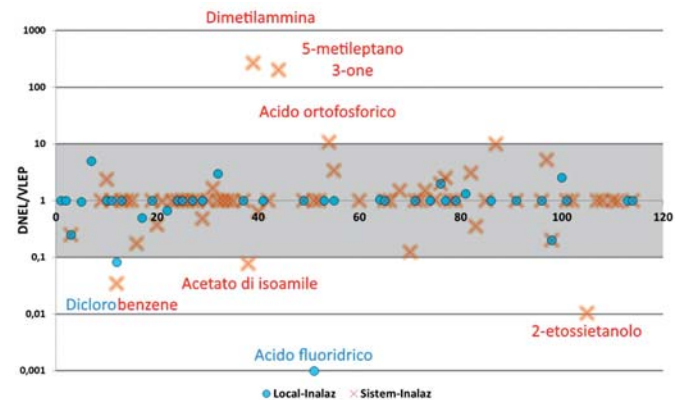
- valutazione in merito all'opportunità di definire e proporre un valore limite biologico (BLV) e, nel caso, di che tipo;
- definizione di un valore numerico relativo a OELVs 8-ore che sia pari o inferiore al NOAEL (o, se questo non è possibile, al LOAEL), secondo l'applicazione di fattori di incertezza secondo un metodo riportato in uno specifico paragrafo della procedura;
- definizione di un valore numerico relativo a uno STEL (se del caso);
- definizione di un valore numerico relativo a un BLV (se del caso);
- documentazione dell'intero processo in modo da rendere chiara la base decisionale secondo la quale i valori limite sono stati proposti;
- valutazione della fattibilità tecnica delle misurazioni in matrici ambientali e biologiche.

La procedura di derivazione di un DNEL da parte dei registri appartenenti al mondo delle imprese è giocoforza molto più rigida e standardizzata, anche al fine di non introdurre nel processo incertezze derivanti da scelte affette da parzialità o soggettività in un processo non completamente controllabile. La metodologia da adottare per sviluppare un DNEL è riportata nella specifica linea guida [ECHA, 2012] e di seguito riassunta:

- raccolta di tipici descrittori di dose e/o altre informazioni utili su tossicità acuta, irritazione/corrosione, sensibilizzazione cutanea, reprotossicità;
- selezione della modalità/meccanismo di azione (soglia o non soglia);
- nel caso di sostanze con meccanismo dose-soglia: selezione dei descrittori di dose pertinenti per l'effetto considerato;
- introduzione di modifiche del descrittore se necessario (correzione dello starting point);
- applicazione di fattori di valutazione (AFs), se necessario, al fine di correggere ulteriormente il punto di partenza. Gli AFs sono ben definiti e possono avere a che fare con la variabilità interspecie e intraspecie, possibili differenze nella durata dell'esposizione, problemi riguardanti la relazione dose-risposta, valutazioni sulla qualità del database complessivo. Gli AFs possono essere anche calcolati mediante modelli farmacocinetici PBPK;
- applicazione di un approccio più qualitativo in situazioni in cui non vi siano descrittori di dose disponibili per un determinato effetto;
- selezione dell'effetto principale, che solitamente è il più basso DNEL ottenuto per ciascuna modalità di esposizione.

Se si confrontano i Valori limite di esposizione professionale (VLEP) dell'Allegato XVIII del D.Lgs. 81/2008 con i DNELs riferiti alla via di esposizione inalatoria, le differenze appaiono particolarmente accentuate e superiori all'or-

dine di grandezza per sostanze a effetto sistemico, tra cui la metilammina, il 5-metileptano-3-one, l'acido ortofosforico (rapporto DNEL/VLEP > 10), il diclorobenzene, l'acetato di isoamile e il 2-etossietanolo (rapporto DNEL/VLEP < 0,1) (Figura 1), diversamente da quanto riportato in altre sedi [Kalberlah, 2007]. Le sole sostanze con una significativa discrepanza tra DNEL per effetti di tipo locale e VLEP (rapporto DNEL/VLEP < 0,1) sono il diclorobenzene e l'acido fluoridrico.



È indicata la denominazione delle sole sostanze caratterizzate da una differenza tra VLEP e DNEL superiore all'ordine di grandezza, ovvero quelle che si posizionano al di fuori dell'intervallo VLEP/DNEL 0,1 - 10 (area in grigio)

**Figura 1:** Confronto quantitativo (rapporto) tra VLEP e DNEL relativi alla via di esposizione inalatoria e ad effetti acuti o sistemici per le 114 sostanze riportate nell'Allegato XVIII del D.Lgs. 81/2008

#### Analogie tra OELVs e DNELs

OELVs e DNELs sono sviluppati con lo stesso obiettivo di base: proporre una concentrazione che, in generale, non comporterebbe danni alla salute dei lavoratori a seguito di un'esposizione professionale a quella singola sostanza. In entrambi i casi, questi livelli sono cogenti pur all'interno di diversi riferimenti normativi e sono definiti per essere confrontati con livelli di esposizione misurati o stimati mediante approcci modellistici. Inoltre, questi valori limite si inseriscono in procedure di valutazione dell'esposizione mirate alla valutazione e controllo del rischio, seppure con approcci diversi tra normativa sociale (D.Lgs. 81/2008) e di prodotto (REACH). Un altro punto di contatto è contenuto nelle indicazioni da parte di ECHA, nella fattispecie la possibilità di prendere come DNEL per i lavoratori uno IOELV quando la via di esposizione e la durata dell'esposizione a quella sostanza per il DNEL è la stessa di quella usata per calcolare gli IOELV, cosa che non avviene per BOELVs che tengono conto anche di fattori socio-economici e della fattibilità tecnica.

#### Differenze tra OELVs e DNELs

Anzitutto, è bene ricordare che gli OELVs sono stati fino ad oggi sviluppati per far fronte alle esigenze di prevenzione alla base della normativa sociale UE derivanti dai prin-

cipi inizialmente elencati nella direttiva 80/1107/CEE [Comunità Economica Europea 1980], mentre i DNEL sono sviluppati nell'ottica della protezione della salute umana (dei lavoratori e/o dei consumatori) e dell'ambiente nell'ambito di una normativa di prodotto (REACH). Pertanto, i DNELs non sono originariamente definiti per svolgere un ruolo a livello delle norme di sicurezza e salute sul lavoro (OSH), ma rappresentano in prima istanza uno strumento per la valutazione della sicurezza chimica delle sostanze chimiche con un volume di produzione superiore a 10 tonnellate. Sono quindi pensati per la scelta e l'implementazione di opportune misure di gestione del rischio se l'esposizione ipotizzata supera il DNEL. Al contrario, gli OELVs sono esplicitamente sviluppati per finalità OSH. Sono quindi proposti come uno strumento per le autorità dei singoli Stati membri nell'ottica di un miglioramento continuo del sistema della prevenzione sul posto di lavoro. La differenza più critica tra queste due tipologie di valori limite risiede anzitutto ed essenzialmente nella loro difformità quantitativa. Già prima del REACH vi erano note discrepanze quantitative tra i valori limite proposti da differenti organismi (si pensi al caso della formaldeide) ma era abbastanza chiara una gerarchizzazione relativa al loro utilizzo, con i valori limite di esposizione professionale contenuti nella normativa nazionale prioritari rispetto a quelli, come i TLV dell'ACGIH, sviluppati da autorevoli enti internazionali e spesso utilizzati nei contratti collettivi nazionali o ancora da altre istituzioni, agenzie o associazioni extranazionali come i REL NIOSH, i PEL OSHA e i MAK tedeschi. Le discrepanze quantitative tra OELVs e DNELs vanno anche valutate alla luce del fatto che la valutazione dell'esposizione, o la caratterizzazione del rischio, viene condotta in modo diverso, con i primi più frequentemente utilizzati nel contesto di standard europei come la norma EN 689, i secondi tendenzialmente utilizzati per il confronto con un'esposizione stimata mediante approccio modellistico, in scenari di esposizione ben definiti e senza considerazioni che tengano conto della variabilità spazio-temporale dell'esposizione (rapporti di caratterizzazione del rischio - RCR - con soglia fissa e fissata a 1). Di contro il regolamento REACH, spostando l'onere della prova sull'impresa, ha consentito di ottenere in una decina di anni un'impressionante mole di DNELs specifici per gli scenari occupazionali (più di 4500 su circa 21000 sostanze registrate), molto spesso grazie a un percorso standardizzato [ECHA, 2012] e al coinvolgimento di personale esperto dipendente o consulente delle imprese stesse. Viceversa, il centinaio abbondante di OELVs proposti dallo SCOEL deriva da un processo gestito da esperti indipendenti che devono dichiarare eventuali conflitti di interesse e in cui il parere esperto ha un maggior peso, seppur comunque suffragato da deduzioni motivate da riferimenti bibliografici e da una ulteriore passaggio che prevede la raccolta delle opinioni di altri esperti mediante circolazione della bozza del report all'esterno del comitato, assimilabile alla revisione tra pari tipica degli

articoli scientifici. A livello metodologico, la principale differenza nelle procedure di derivazione di questi valori risiede essenzialmente nella gestione delle incertezze: in un caso (OELVs) i fattori di incertezza sono valutati singolarmente e tramite giudizio di esperti, nell'altro (DNELs) gli *assessment factors* sono applicati in modo maggiormente standardizzato. Inoltre, occorre considerare che, nel caso dei DNELs, i dati di partenza possono derivare da metodi alternativi come quelli in vitro o in silico (QSAR, read-across) se non sono disponibili informazioni epidemiologiche o di tossicologia in vivo [ECHA, 2012] e che questi dati non sono sempre pubblici e rivisti tra pari come nel caso degli OELVs ma possono essere riservati e di proprietà dell'industria. Le difformità tra i valori DNEL e gli OELVs o i VLEP contenuti nell'allegato XXXVIII del D.Lgs 81/2008 hanno generato un quadro di divergenza di opinioni tra gli esperti del settore, divisi tra la maggior solidità scientifica degli OELVs e l'opportunità di fare valutazione del rischio in situazioni caratterizzate dall'assenza di informazioni di prim'ordine sulla valutazione del pericolo e confusione tra gli utilizzatori a valle nell'applicazione delle condizioni specificate negli scenari di esposizione.

## Conclusioni

L'acclarata necessità di armonizzare le metodologie di derivazione dei valori limite a livello europeo e di dipanare le possibili incertezze relative all'utilizzo di diversi valori per le stesse sostanze, comunque ufficialmente proposti a livello europeo, ha recentemente portato la Commissione Europea ad assegnare al Risk Assessment Committee (RAC), i cui membri sono nominati dal consiglio di amministrazione dell'ECHA, la competenza di proporre opinioni scientifiche in ambito OSH, fatto salvo il rispetto del ruolo dello SCOEL [Commissione Europea, 2018]. Questo passaggio ha comportato una riformulazione delle competenze del RAC, oltre che un maggior coinvolgimento delle parti sociali nel processo di valutazione. Rimane comunque sempre cruciale il ruolo e la competenza dell'igienista industriale nella valutazione dell'esposizione ad agenti chimici in un sistema di prevenzione e in un percorso decisionale basato sul confronto con altre fondamentali figure della prevenzione in contesti occupazionali come medico competente e RSPP. L'igienista occupazionale deve assicurarsi che il valore selezionato sia equivalente o più conservativo dei valori cogenti, valutando di volta in volta se utilizzare valori di soglia più bassi anche in funzione della rilevanza e affidabilità degli stessi, eventualmente riesaminando la letteratura, la procedura di derivazione del valore limite e i punti di partenza in modo da selezionare i valori limite più robusti per lo specifico scopo della valutazione, sempre in un percorso il più possibile documentato per garantire coerenza, trasparenza e correttezza professionale.

## Ringraziamenti

Si ringrazia la Dott.ssa Francesca Borghi per il prezioso contributo alla raccolta dati.

## Bibliografia

Commissione Europea, 2018. *Commission staff working document accompanying the document communication from the commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee*. COM(2018)116 final. 05/03/2018.

Comunità Economica Europea, 1980. *Direttiva 80/1107/CEE del Consiglio, del 27/11/1980, sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro*.

Comunità Economica Europea, 1991. *Direttiva 91/322/CEE della Commissione, del 29/05/1991, relativa alla fissazione di valori limite indicativi in applicazione della direttiva 80/1107/CEE del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dell'esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici sul luogo di lavoro*.

Comunità Europea, 1998. *Direttiva 98/24/CE del Consiglio del 07/04/1998 sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro (quattordicesima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE)*.

Comunità Europea, 2000. *Direttiva 2000/39/CE della Commissione, del 08/06/2000, relativa alla messa a punto di un primo elenco di valori limite indicativi in applicazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esportazione ad agenti chimici sul luogo di lavoro*.

Comunità Europea, 2003. *Direttiva 2003/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27/03/2003, che modifica la direttiva 83/477/CEE del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro*.

Comunità Europea, 2004. *Direttiva 2004/37/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29/04/2004 sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (sesta direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE del Consiglio)*.

Comunità Europea, 2006. *Direttiva 2006/15/CE della Commissione del 07/02/2006 che definisce un secondo elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica le direttive 91/322/CEE e 2000/39/CE*.

Comunità Europea, 2006. *Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18/12/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regola-*

*mento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE*.

Deveau, M., Chen, C.P., Johanson, G., Krewski, D., Maier, A., Niven, K.J., Ripple, S., Schulte P.A., Silk, J., Urbanus, J.H., Zalk, D.M., Niemeier, R.W., 2015. *The global landscape of occupational exposure limits-Implementation of harmonization principles to guide limit selection*. J. Occup. Environ. Hyg., **12** (suppl 1), 127 - 144.

ECHA - European Chemicals Agency, 2012. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health*. ECHA-2010-G-19-EN Helsinki, Finland.

Kalberlah, F., 2007. *Harmonising OELs and DNELs at European Level - a position paper reflecting the results at the OEL-conference in Dortmund. Occupational Limit Values for Hazardous Substances - Healthy working conditions in a global economy*. Conference under the German Presidency of the European Council, Dortmund, Germany, 07-08/05/2007.

Klimisch, H.J., Andreae, M., Tillmann, U., 1997. *A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data*. Regul. Toxicol. Pharmacol., **25** (1), 1 - 5.

Money, C.D., Tomenson, J.A., Penman, M.G., Boogaard, P.J., Lewis, R.J., 2013. *A systematic approach for evaluating and scoring human data*. Regul. Toxicol. Pharmacol., **66** (2), 241 - 247.

SCOEL - Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, 2018. *Methodology for derivation of occupational exposure limits of chemical agents - The General Decision-Making Framework of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)*. Publications Office of the European Union, Luxembourg.

Unione Europea, 2009. *Direttiva 2009/161/UE della Commissione del 17/12/2009 che definisce un terzo elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica la direttiva 2000/39/CE della Commissione*.

Unione Europea, 2017. *Direttiva (UE) 2017/164 della Commissione del 31/01/2017 che definisce un quarto elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica le direttive 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione*.