

RIVM rapport 601503024/2006

**Handreiking voor de afleiding van indicatieve  
milieukwaliteitsnormen**

R.J. Hansler\*, T.P. Traas, W.C. Mennes

\* Contact: RIVM, Stoffen Expertise Centrum. [rikkert.hansler@rivm.nl](mailto:rikkert.hansler@rivm.nl)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het Ministerie van VROM, Directoraat Generaal Milieubeheer, Directie Stoffen, Afvalstoffen, Straling, in het kader van project 601503, Ondersteuning Beleidsvernieuwing Stoffen.

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon: 030 - 274 91 11; fax: 030 - 274 29 71



# Abstract

## Method for derivation of indicative environmental quality standards

Thanks to a new methodology it is possible to obtain, in a quick manner, an indication of eventual risks as a result of the release of chemical substances to the environment. Because of the increasing attention for the responsible management of chemical substances, there is a growing demand for environmental quality standards for these substances. However, the derivation of quality standards is a time-consuming exercise, while an initial indication of an eventual risk for man or the environment is often sufficient for a competent authority or a company.

The methodology is in line with (inter)nationally accepted methodologies. In a stepwise fashion, an indicative environmental quality standard is derived, on the basis of substance characteristics from a number of selected databases. Hazard characteristics for both man and the environment are taken into account. The methodology is conservative, because no exhaustive literature search is performed, and data are not extensively checked for validity. This will prevent an underestimation of an eventual risk. Subsequently, if desirable, one can proceed to the more elaborate method for quality standard derivation.

Indicative environmental quality standards can be used as directional tools in several different frameworks, including the water and air quality policies.

Keywords: indicative environmental quality standards; maximum permissible concentration; ad hoc MPC



## Rapport in het kort

### Handreiking voor de afleiding van indicatieve milieukwaliteitsnormen

Dankzij een nieuwe methodiek is het mogelijk om op een snelle manier een indruk te verkrijgen van eventuele risico's van het vrijkomen van chemische stoffen in het milieu. Door de groeiende aandacht voor het verantwoord omgaan met chemische stoffen neemt de vraag naar milieukwaliteitsnormen voor deze stoffen toe. Het afleiden van normen is echter een tijdrovende exercitie, terwijl een eerste indicatie van een eventueel risico voor mens of milieu voor een vergunningverlener of bedrijf vaak voldoende is.

De methodiek sluit aan bij (inter)nationaal gangbare methodieken. Via een aantal stappen wordt een indicatieve milieukwaliteitsnorm afgeleid, op basis van stofgegevens uit enkele geselecteerde databronnen. Er wordt rekening gehouden met gevaarseigenschappen voor zowel mens als milieu. Omdat geen uitgebreid literatuuronderzoek plaatsvindt, en gegevens niet uitgebreid worden beoordeeld op validiteit, is de methodiek conservatief van aard.

Hiermee wordt voorkomen dat een eventueel risico wordt onderschat. Desgewenst kan na afleiding van de indicatieve norm worden overgegaan tot een reguliere normaflleiding.

Indicatieve milieukwaliteitsnormen kunnen als richtinggevend instrument worden toegepast in verschillende kaders, zoals het lucht- en waterkwaliteitsbeleid.

Trefwoorden: indicatieve milieukwaliteitsnormen; maximaal toelaatbaar risico; ad hoc MTR



# Inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>9</b>
<b>1. Inleiding</b>	<b>11</b>
<b>2. Uitgangspunten en werkwijze</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Inleiding</b>	<b>13</b>
2.1.1 Disclaimer	13
2.1.2 De procedure	13
2.1.3 Datavereisten	15
2.1.4 Stoffen met achtergrondconcentratie	15
<b>2.2 Toelichting op de gevolgde werkwijze</b>	<b>15</b>
2.2.1 Ad hoc MTR voor humaan-toxicologische eindpunten	15
2.2.2 Ad hoc MTR voor ecotoxicologische eindpunten	23
2.2.3 Berekening van verdeling van de stof over de compartimenten	25
2.2.4 Berekening en integratie ad hoc $MTR_{\text{humaan}}$ en ad hoc $MTR_{\text{eco}}$	30
2.2.5 Rapportage van gegevens	32
<b>3. Het stappenschema</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Inleiding</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Afleiding ad hoc <math>MTR_{\text{humaan}}</math></b>	<b>35</b>
<b>3.3 Afleiding ad hoc <math>MTR_{\text{eco}}</math></b>	<b>38</b>
<b>3.4 Integratie ad hoc <math>MTR_{\text{humaan}}</math> en ad hoc <math>MTR_{\text{eco}}</math></b>	<b>42</b>
<b>Literatuur</b>	<b>49</b>
<b>Dankwoord</b>	<b>53</b>
<b>Bijlage 1</b>	<b>55</b>
<b>Bijlage 2</b>	<b>59</b>





## Samenvatting

Door de groeiende aandacht voor het verantwoord omgaan met stoffen en de eigen verantwoordelijkheid die bedrijven daarin moeten nemen (onder meer als gevolg van de nationale en Europese stoffenbeleidsvernieuwingsprogramma's), groeit de vraag naar normen voor chemische stoffen. Het volgen van de gangbare Europese afleidingsmethode voor normen of advieswaarden is echter een tijdrovende exercitie. Een indicatie van de hoogte van de norm, die binnen korte tijd en tegen lage kosten kan worden gegenereerd, is voor vergunningverlener en bedrijf vaak al voldoende.

Om aan deze wens tegemoet te komen biedt INS ((Inter)nationale Normen Stoffen) een methodiek aan waarmee op een snelle, eenvoudige wetenschappelijke manier indicatieve normen kunnen worden afgeleid. De eenvoudige methode kan worden gebruikt om een indicatie te krijgen van de omvang van het eventuele milieuprobleem alvorens, indien gewenst, tot de gedegen wetenschappelijke onderbouwing conform de EU wordt overgegaan. De te volgen aanpak sluit aan bij (inter)nationaal gangbare methodieken. Via een aantal stappen wordt een 'ad hoc Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau' (ad hoc MTR) afgeleid, op basis van (eco)toxicologische en fysisch-chemische gegevens uit enkele geselecteerde databronnen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de afleiding van het ad hoc MTR voor humaan-toxicologische eindpunten en het ad hoc MTR voor ecotoxicologische eindpunten. Beide waarden worden geïntegreerd, waarbij het meest kritische ad hoc MTR per compartiment bepalend is voor de norm. De procedure is door de toepassing van onzekerheidsfactoren in beginsel conservatief van aard; de onzekerheidsfactoren zijn minder groot naarmate meer en/of kwalitatief betere gegevens worden aangeleverd.



# 1. Inleiding

De vaststelling van milieukwaliteitsnormen in Nederland vindt plaats via het project INS: (Inter)nationale Normen Stoffen. INS ondervindt momenteel enkele belangrijke koerswijzigingen, die met name gericht zijn op een nauwere aansluiting bij internationale kaders zoals de Europese Kaderrichtlijn Water (Europees Parlement, 2000) en de Europese concept-stoffenverordening REACH (Europese Commissie, 2001; 2003).

Door aan te sluiten bij deze internationale kaders wordt efficiënt omgegaan met de beschikbare capaciteit en middelen van de overheid. Het volgen van de Europese afleidingsmethode voor normen of advieswaarden blijft echter een tijdrovende exercitie. Tegelijkertijd groeit de vraag naar normen, door de groeiende aandacht voor het verantwoord omgaan met stoffen en de eigen verantwoordelijkheid die bedrijven daarin moeten nemen. Een indicatie van de hoogte van het maximaal toelaatbaar risico (MTR)<sup>1</sup>, die binnen korte tijd en tegen lage kosten kan worden gegenereerd, is voor vergunningverlener en bedrijf vaak voldoende.

Om aan deze wens tegemoet te komen biedt INS de mogelijkheid om een zogenaamde ‘indicatieve’ norm af te leiden, op grond van een snelle, eenvoudige en conservatieve wetenschappelijke methode. Deze indicatieve milieukwaliteitsnorm geeft een indicatie voor het maximaal toelaatbare risico, en wordt *ad hoc MTR* genoemd. De methode voor de afleiding van ad hoc MTRs is vergelijkbaar met die voor de reguliere afleiding van MTRs, met het verschil dat een minder uitvoerige literatuursearch naar de toxiciteitsgegevens wordt uitgevoerd en de gegevens minder zwaar worden getoetst op validiteit. Zodra een reguliere norm is vastgesteld vervalt de indicatieve waarde.

Door deze stapsgewijze aanpak wordt de reguliere afleidingsprocedure alleen toegepast als daaraan een duidelijke behoefte ten grondslag ligt. De methode voor de afleiding van indicatieve milieukwaliteitsnormen wordt als nieuw instrument in de INS-werkwijze opgenomen. De gebruiker kan aangeven of het volgen van de eenvoudige afleidingsprocedure voor hem voldoende is of dat hij wenst dat tevens de reguliere afleidingsprocedure wordt gevolgd.

Indicatieve milieukwaliteitsnormen kunnen als richtinggevend instrument worden toegepast in verschillende kaders, wanneer voor een stof geen algemene milieukwaliteitsnorm is vastgesteld. Toepassing is mogelijk in het kader van bijvoorbeeld beoordeling van de milieukwaliteit, prioritering van bronnen en stoffen en vergunningverlening lucht.

---

<sup>1</sup> Voor de mens is het MTR gedefinieerd als het maximale risiconiveau dat hoort bij de concentratie van een stof in een milieucompartiment waaronder geen negatief effect te verwachten is of, voor carcinogene stoffen, waarbij de kans op sterfte voor de mens kleiner is dan  $10^{-6}$  per jaar. Voor het ecosysteem is het MTR het maximale niveau waaronder 95% van de potentieel aanwezige soorten in een ecosysteem zijn beschermd.

Voor meer details wordt verwezen naar het document (Inter)nationale Normen Stoffen (VROM 2004) en het Gebruiksprotocol algemene milieukwaliteitsnormen (<http://www.rivm.nl/stoffen-risico/newwordfiles/Gebruiksprotocol.pdf>).

In Tabel 1 is de status weergegeven van de verschillende typen milieukwaliteitsnormen.

*Tabel 1. Status van algemene milieukwaliteitsnormen*

<b>Type norm</b>	<b>Totstandkoming</b>	<b>Status</b>	<b>Doorwerking naar uitvoering</b>
Niet-wettelijke algemene milieukwaliteitsnorm (MTR, SW)	standaard INS-product	beleidsmatige status	beleidsmatige inspanningsverplichting
Indicatieve algemene milieukwaliteitsnorm (ad hoc MTR)	snel INS-product	indicatieve beleidsmatige status	richtinggevend/indicatief, mogelijk aanleiding tot meer onderzoek
Wettelijke algemene milieukwaliteitsnorm	andere beleidskaders	wettelijke status	wettelijke inspannings- en/of resultaatsverplichting

## 2. Uitgangspunten en werkwijze

### 2.1 Inleiding

#### 2.1.1 Disclaimer

De in dit rapport beschreven methodiek is gebaseerd op het principe dat op een eenvoudige manier indicatieve milieukwaliteitsnormen worden afgeleid, zonder uitgebreide validatie van de gebruikte gegevens. Desondanks is voor de toepassing van de methode in de meeste gevallen een bepaalde mate van ‘expert judgement’ essentieel. Enige kennis van de (eco)toxicologie en over fysisch-chemische eigenschappen van stoffen is vereist. Het is de verantwoordelijkheid van de risico-analist om het geldigheidsbereik van de aangereikte schattingsmethodes te controleren. De methode is in eerste instantie opgesteld voor organische verbindingen die niet dissociëren. Er zijn diverse groepen verbindingen waarvoor het moeilijk kan zijn om stofeigenschappen zoals dampdruk, oplosbaarheid en partiticoëfficiënten te schatten. Bekende uitzonderingen zijn bijvoorbeeld metalen en metaalzouten, detergenten, complexe mengsels (zoals brandstoffen of oliën) en bijzonder hydrofobe verbindingen met een hoge octanol-water-partiticoëfficiënt. De mogelijkheid bestaat dat, als gevolg van nieuwe inzichten of ontwikkelingen, bepaalde onderdelen van de in dit rapport beschreven methodiek na verloop van tijd zullen wijzigen.

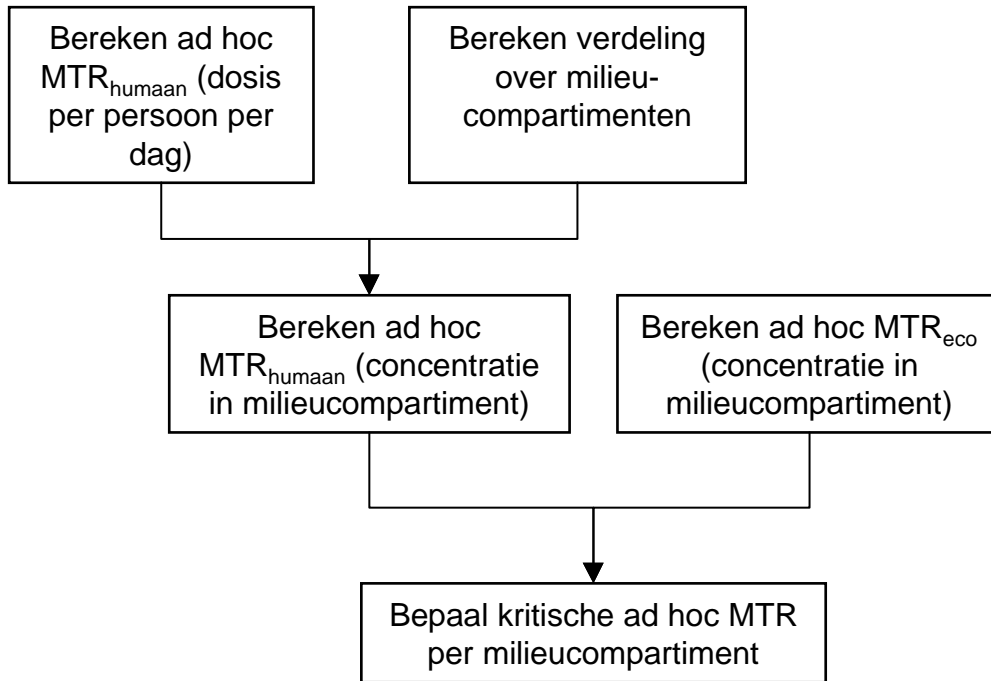
#### 2.1.2 De procedure

De procedure voor het afleiden van het ad hoc MTR is gebaseerd op de integratie van een norm op basis van humaan-toxicologische eindpunten (ad hoc  $MTR_{\text{humaan}}$ ) en een norm op basis van ecotoxicologische eindpunten (ad hoc  $MTR_{\text{eco}}$ ). Beide normen worden apart afgeleid en vervolgens met elkaar vergeleken; het ad hoc MTR wordt gelijkgesteld aan de meest kritische (dat wil zeggen de laagste) norm van deze twee per milieucompartiment (zie Figuur 1).

De procedure verloopt als volgt:

- Wanneer in het kader van INS reeds een MTR is afgeleid volgens de reguliere methode (zie VROM, 2004), wordt geen ad hoc MTR afgeleid.
- Wanneer geen in INS-kader afgeleide MTR beschikbaar is, wordt aan de hand van een beperkt aantal databases onderzocht of door een andere instantie reeds een MTR (of vergelijkbare waarde) is afgeleid. Is dit het geval, dan wordt het ad hoc MTR gebaseerd op deze waarde.

- Wanneer ook een dergelijke waarde niet beschikbaar is wordt via enkele stappen een ad hoc MTR afgeleid, op basis van gegevens uit enkele geselecteerde databronnen.



*Figuur 1. Integratie van ad hoc MTR<sub>humaan</sub> en ad hoc MTR<sub>eco</sub>*

De te volgen aanpak sluit zoveel mogelijk aan bij (inter)nationaal gangbare methodieken (onder andere het Europese Technical Guidance Document (ECB, 2003)). Omdat echter een minder uitvoerige literatuursearch naar gegevens wordt uitgevoerd en de gegevens minder zwaar worden getoetst op validiteit, worden strengere onzekerheidsfactoren toegepast dan in de reguliere methode. De onzekerheidsfactoren zijn minder groot naarmate meer en/of kwalitatief betere gegevens worden aangeleverd. Voor stoffen waarvoor geen of slechts beperkt humaan-toxicologische gegevens beschikbaar zijn wordt gewerkt met een standaardwaarde. Voor stoffen waarvoor geen of beperkt ecotoxicologische gegevens beschikbaar zijn kan het voorkomen dat geen ad hoc MTR<sub>eco</sub> kan worden afgeleid; in die gevallen wordt het ad hoc MTR slechts gebaseerd op het ad hoc MTR<sub>humaan</sub>.

De beschreven methodiek richt zich uitsluitend op het afleiden van normen; er wordt geen risicobeoordeling uitgevoerd zoals beschreven in bijvoorbeeld de TGD (ECB, 2003). De blootstellingcomponent is afhankelijk van het kader waarin de indicatieve normen worden toegepast; in het kader van de Nederlandse Emissierichtlijn Lucht (NeR) wordt bijvoorbeeld het immissieniveau (de concentratie in een milieucompartiment als gevolg van een emissie) berekend aan de hand van gegevens over de stof en de emissiesituatie, en vervolgens getoetst aan de (indicatieve) milieukwaliteitsnorm.

De gevolgde procedure wordt in hoofdstuk 3 in meer detail beschreven in de vorm van een stappenschema.

### **2.1.3 Datavereisten**

De gebruikte gegevens moeten bij voorkeur voldoen aan (inter)nationale kwaliteitseisen zoals OECD-, ASTM-, ISO- of NEN-protocollen. De procedure is zo ontworpen dat voor de meeste stoffen een ad hoc MTR kan worden afgeleid. De hoogte van de toe te passen onzekerheidsfactoren hangt samen met de beschikbare hoeveelheid gegevens, en daarmee onder andere met de inspanning die wordt gepleegd om relevante gegevens te achterhalen. Bijlage 2 bevat een voorkeurslijst van databases die kunnen worden geraadpleegd bij het verzamelen van gegevens ten behoeve van het afleiden van het ad hoc MTR.

### **2.1.4 Stoffen met achtergrondconcentratie**

Voor stoffen die van nature in het milieu voorkomen is de maximaal toelaatbare toevoeging (MTT) van toepassing: de maximale concentratie die kan worden toegevoegd aan de achtergrondconcentratie zonder schadelijke effecten te veroorzaken. Dit betekent impliciet dat de toxiciteit van natuurlijk voorkomende stoffen niet manifest wordt omdat deze niet (in belangrijke mate) biologisch beschikbaar zijn, of omdat de achtergrondblootstelling noodzakelijk is voor de normale fysiologie van organismen.

De ad hoc MTT wordt berekend op dezelfde wijze als het ad hoc MTR voor stoffen zonder achtergrondconcentratie. In dit rapport wordt niet verder ingegaan op de manier waarop de achtergrondconcentratie berekend of gemeten kan worden.

## **2.2 Toelichting op de gevolgde werkwijze**

Het onderstaande gaat nader in op de achtergrond van de afleiding van respectievelijk het ad hoc MTR<sub>humaan</sub> en het ad hoc MTR<sub>eco</sub>. Hierbij wordt onder meer toegelicht en gemotiveerd in hoeverre de ad hoc-methode afwijkt van de reguliere methodiek.

### **2.2.1 Ad hoc MTR voor humaan-toxicologische eindpunten**

#### **2.2.1.1 Inleiding**

Idealiter kan een MTR<sub>humaan</sub> alleen worden afgeleid op basis van een ‘volledig toxicologisch pakket’, waarin een stof voor alle toxicologische eindpunten is onderzocht (zie Tabel 2).

Voor niet-genotoxische stoffen is het MTR in zijn algemeenheid gelijk aan het quotiënt van

een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) of Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) en het product van een aantal onzekerheidsfactoren (ook wel assessment-factoren genoemd, afgekort AF). Naarmate er minder toxicologische informatie beschikbaar is wordt in de regel met grotere onzekerheidsfactoren gewerkt.

Er is geen universeel geaccepteerde methode waarmee een (default) MTR kan worden vastgesteld voor stoffen waarvoor geen of slechts zeer beperkt toxicologische gegevens beschikbaar zijn. Voorliggende tekst beschrijft een methode waarmee dat zou kunnen. Het resultaat van deze methode wordt ad hoc MTR genoemd. De wetenschappelijke status van dit ad hoc MTR is minder dan die van een volwaardig MTR, omdat, inherent aan de veel beperktere kennis over de stof, de methode voor de afleiding van het ad hoc MTR noodgedwongen een zeer sterk worst-case-karakter heeft.

Tabel 2. Inhoud van volledig toxicologisch pakket\*

<b>subacute toxiciteitstudie:</b>	herhaalde toediening over 14-28 dagen.	en/of
<b>semi-chronische toxiciteitstudie:</b>	toediening gedurende 10% van de levensduur van de proefdieren (meestal 90-dagen-studies);	en/of
<b>chronische toxiciteitstudie:</b>	toediening gedurende de hele levensduur ( $\geq 90\%$ ) van de proefdieren; combinatie met carcinogeniteit studie is mogelijk.	en
<b>carcinogeniteitstudie:</b>	toediening gedurende de hele levensduur; in het bijzonder van belang als aan de carcinogeniteit in de chronische studie geen aandacht is besteed zeker als een stof mutageen is of van mutageniteit wordt verdacht.	en
<b>teratogeniteitstudie:</b>	toediening gedurende de dracht ( om schadelijke effecten op embryo of foetus te detecteren);	en
<b>reproductie-toxiciteitstudie:</b>	continue toediening over 1-3 generaties (om schadelijke effecten op mannelijke of vrouwelijke voortplanting te detecteren.);	en
<b>genotoxiciteitstudies:</b>	diversiteit van test systemenzowel <i>in vitro</i> als <i>in vivo</i> (om schadelijke effecten op het genetisch materiaal te detecteren). Adequate QSAR-overwegingen zijn ook mogelijk.	

Bron: Janssen en Speijers (1997).

\* Acute toxiciteit, dermale irritatie, corrosiviteit en sensibilisatiestudies zijn in het algemeen niet bruikbaar als basis voor de afleiding van een MTR.



### 2.2.1.2 TRC/TTC

Voor stoffen, waarvoor geen of nauwelijks gegevens voorhanden zijn, kan gebruik worden gemaakt van de 'Threshold of Regulatory Concern' (TRC) of ook wel 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC).

De US FDA hanteert een TRC van 1,5 microgram per persoon per dag ( $\mu\text{g/p/d}$ ) bij de beoordeling van de mogelijke risico's van slecht onderzochte stoffen. Hoewel oorspronkelijk slechts afgeleid op basis van gegevens uit carcinogeniteitsstudies, is voor deze TRC additionele onderbouwing gegeven in de wetenschappelijke literatuur (ILSI, 2000; Kroes et al., 2000) waaruit blijkt dat ook andere effecten zijn gedekt door de TRC. In deze publicaties wordt er vanuit gegaan dat de TRC van 1,5  $\mu\text{g/p/d}$  een 'acceptabel laag risico' vertegenwoordigt, zelfs voor genotoxisch carcinogenen. 'Acceptabel laag risico' betekent in dit verband 1 extra geval van kanker per  $10^6$  blootgestelden bij een dagelijkse blootstelling gedurende de *gehele levensduur*. In de hierboven geschetste benadering komt de TRC voor wat betreft (genotoxische) carcinogeniteit overeen met wat in de Nederlandse risicobenadering (VROM, 1989) het VR (verwaarloosbaar risiconiveau) wordt genoemd. Voor de overige effecten is deze TRC equivalent aan een Tolerable Daily Intake (TDI) ofwel, opnieuw conform de Nederlands risicobenadering, equivalent aan een MTR.

Voor de beoordeling van aromastoffen heeft de WHO/JECFA het TRC-concept overgenomen, maar dan met de term TTC in plaats van TRC. Het (vroegere) EU Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding heeft daarentegen aangegeven dat het twijfelachtig is of de TRC/TTC wel voldoende waarborg voor veiligheid geeft tot het niveau van 1 extra geval van kanker per  $10^6$  levenslang blootgestelden (SCF, 1999).

In de loop van 2003 is de waarde van de TRC/TTC (1,5  $\mu\text{g/p/d}$ ) tijdens een ILSI-workshop (ILSI, 2003) opnieuw bediscussieerd. Als gevolg van deze discussie werd voor data-arme stoffen zonder 'structural alert' voor genotoxiciteit (zie ook paragraaf 2.2.1.3) de geldigheid van de TRC/TTC nogmaals bevestigd. Voor een aantal stoffen werd echter aangetoond dat blootstelling op het niveau van 1,5  $\mu\text{g/p/d}$  toch een onacceptabel risico op zou kunnen leveren (Kroes et al., 2004). Het betreft dan vooral (maar niet uitsluitend) genotoxische carcinogenen, waarvoor ook bij blootstelling op TRC-niveau het risico groter dan  $1/10^6$  levenslang blootgestelden zou kunnen zijn. In de ILSI-workshop is becijferd dat voor dergelijke stoffen de blootstelling niet hoger zou mogen zijn dan 0,15  $\mu\text{g/p/d}$ . Zelfs bij dat blootstellingsniveau zijn er stofgroepen, met representanten waarvoor het geschatte risico nog steeds groter is dan 1 per  $10^6$  levenslang blootgestelden en voor deze groepen is het TRC-concept dan ook niet toepasbaar. Het betreft dan met name aflatoxines, azoxyverbindingen, nitroso-verbindingen, steroïden en dioxinen.

Gelet op het bovenstaande wordt vooralsnog het ad hoc MTR gelijkgesteld aan de TRC van  $1,5 \mu\text{g/p/d}$ . Deze waarde is voor data-arme doch niet-genotoxische stoffen equivalent aan een TDI. Voor (al of niet genotoxische) carcinogene stoffen of stoffen waarvan de carcinogeniteit niet is onderzocht maar die een structural alert voor genotoxiciteit bezitten is dit ad hoc MTR een factor 10 hoger dan de waarde die in de ILSI-workshop is vastgesteld als mogelijk representatief voor een additioneel kankerrisico van 1 per  $10^6$  levenslang blootgestelde individuen (equivalent aan het VR). Hoewel volgens de Nederlandse risicobenadering het MTR per definitie een factor 100 hoger zou moeten zijn dan het VR (MTR is namelijk die blootstelling die leidt tot een additioneel kankerrisico van 1 per  $10^4$  levenslang blootgestelden), wordt voor de afleiding van het ad hoc MTR voor (mogelijk) genotoxische stoffen voor een kleinere factor gekozen (namelijk slechts 10), omdat gezien de wijze waarop dit ad hoc MTR wordt afgeleid, het ongewenst is dat voor (mogelijk) genotoxische stoffen een hoger ad hoc MTR wordt gehanteerd dan voor niet-genotoxische stoffen. Het ad hoc MTR is niet van toepassing op stoffen behorend tot de hierboven genoemde groepen (aflatoxines, azoxyverbindingen, nitroso-verbindingen, steroïden en dioxinen). Voor stoffen behorend tot deze groepen wordt vooralsnog geen ad hoc MTR afgeleid en dient een afleiding van een MTR te geschieden op basis van adequate toxicologische gegevens. (Kroes et al., 2004).

#### Nota Bene:

1. Voor de afleiding van emissie-eisen naar lucht moeten MTRs voor orale blootstelling in het algemeen worden omgerekend naar inhalatoire blootstelling op basis van 100% orale absorptie, 75% inhalatoire absorptie en  $20 \text{ m}^3$  inademiingslucht per persoon per dag ('Route-to-Route-extrapolatie'). Dit geldt ook voor het ad hoc MTR, hetgeen een ad hoc  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$  oplevert<sup>1</sup>. Als betere percentages voor de absorptie beschikbaar zijn dienen de genoemde percentages te worden vervangen door meer realistische getallen. Route-to-Route-extrapolatie kan uiteraard achterwege blijven als het ad hoc MTR op studies met inhalatoire blootstelling kan worden gebaseerd. Deze laatste hebben bij de afleiding van het ad hoc  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$  dan ook de voorkeur.
2. Route-to-Route-extrapolatie is niet toegestaan voor NOAELs en LOAELs gebaseerd op locale effecten (bijvoorbeeld irritatie in de maag-darm-tractus). In dat geval moeten emissie-eisen voor de ontbrekende route worden gebaseerd op de TRC/TTC waarop dan Route-to-Route-extrapolatie wordt toegepast. Dit is niet geheel consequent, maar er is geen beter alternatief beschikbaar, dat zowel wetenschappelijk verdedigbaar is, als praktisch toepasbaar. Het op deze wijze vastgestelde ad hoc  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$  is gelijk aan  $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

---

<sup>1</sup> De getallen voor orale (100%) en inhalatoire absorptie (75%) en ademhalingsvolume ( $20 \text{ m}^3$  inademiingslucht per persoon per dag) zijn conform EUSES 2.0.3 (EC 1997).

### 2.2.1.3 *Het stappenschema*

Het in hoofdstuk 3 gepresenteerde stappenschema voor het afleiden van het ad hoc  $MTR_{\text{humaan}}$  is gebaseerd op de rapportage van Janssen en Speijers (1997). Er wordt op gewezen dat het schema tot doel heeft op eenvoudige wijze een advies te genereren, en dat vaak een ‘worst-case-advies’ het gevolg zal zijn.

In het stappenschema wordt de term MTIL geïntroduceerd. Dit staat voor ‘maximum threshold intake level’. MTIL is slechts een hulpvariabele die in het schema wordt gebruikt om de uitkomst van een stap ‘vroeg’ in het schema te kunnen terughalen bij latere vragen. Deze MTIL heeft geen verdere praktische betekenis.

Ter toelichting wordt het volgende opgemerkt:

1. Een NOAEL is niet per definitie dát blootstellingsniveau waarbij geen statistisch significante afwijkingen van de controlegroep optreden. Als dose-response-informatie daartoe aanleiding geeft, kunnen ook statistisch niet-significante effecten als effecten worden aangemerkt, met een lagere NOAEL tot gevolg. Van sommige effecten is bekend dat zij voor de mens niet van belang zijn. Als een NOAEL uit een dierstudie op zo'n effect is gebaseerd, kan worden besloten het ad hoc MTR af te leiden uit één van de hogere doseringsniveaus.
2. Het ad hoc MTR mag alleen worden afgeleid op basis van een NOAEL of, wanneer die niet kan worden bepaald, op basis van een LOAEL, mits bij die LOAEL slechts minimale effecten werden gezien. Voor wat betreft de ernst van de effecten die nog acceptabel zijn voor de afleiding van een LOAEL wordt verwezen naar Tabel 3. Effecten met een classificatie hoger dan 3 zijn niet acceptabel en leiden automatisch tot een MTIL van 1,5 µg/p/d (zie vraag 9 in het stappenschema).
3. In het stappenschema worden voor de berekening van het ad hoc MTR uit de NOAEL of LOAEL de toe te passen onzekerheidsfactoren bepaald aan de hand van een aantal vragen. Deze onzekerheidsfactoren zijn gedefinieerd zoals vermeld in Tabel 4.
4. In de regel wordt een overall NOAEL of LOAEL afgeleid uit de studie met de langste blootstellingsduur. Als uit korter durende studies echter een lagere NOAEL of LOAEL volgt, hetgeen bijvoorbeeld het geval kan zijn voor organische fosfaatesters, heeft deze de voorkeur. Soms is het mogelijk om een overall NOAEL of LOAEL af te leiden uit reproductietoxiciteitsstudies (in het bijzonder meer-generatiestudies) mits ook de toxiciteit van de ouderdieren voldoende uitgebreid is onderzocht. Als de overall NOAEL of LOAEL uit een korterdurende studie is afgeleid (bijvoorbeeld bij een teratogene stof), maar er is wel een adequate life-time studie aanwezig, dan mag de AF3 niettemin op 1 worden gesteld.

Tabel 3. US-EPA-classificatie van toxicologische (niet-carcinogene) effecten (Bron: Stara et al., 1987)

rating	effect
1	Enzyme induction or other biochemical change with no pathological changes and no change in organ weight
2	Enzyme induction and subcellular proliferation or other changes in organelles, but no other apparent effects
3	Hyperplasia, hypertrophy, or atrophy, but no changes in organ weights
4	Hyperplasia, hypertrophy, or atrophy, and changes in organ weights
5	Reversible cellular changes: cloudy swelling, hydropic changes, or fatty changes
6	Necrosis or metaplasia with no apparent behavioural, sensory or physiological changes
7	Necrosis, atrophy, hypertrophy, or metaplasia with a detectable decrement of organ functions
	Any neuropathy with a measurable change in behaviour, sensory, or physiological activity
8	Necrosis, atrophy, hypertrophy, or metaplasia with definite organ dysfunction
	Any neuropathy with gross changes in behaviour, sensory, or motor performance
	Any decrease in reproductive capacity
	Any evidence of foetotoxicity
9	Pronounced pathological changes with severe organ dysfunction
	Any neuropathy with loss of behavioural or motor control or loss of sensory ability
	Reproductive dysfunction
	Any teratogenic effect with maternal toxicity
10	Death or pronounced life shortening
	Any teratogenic effect without signs of maternal toxicity

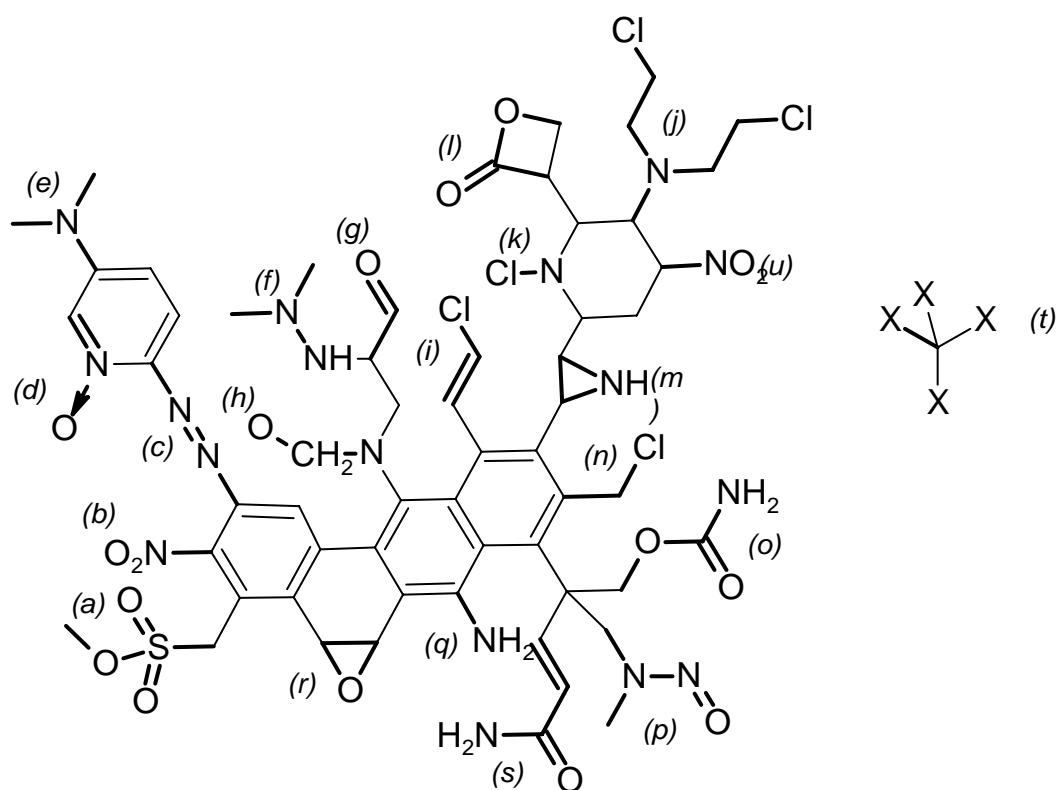
5. Om tot afleiding van een overall NOAEL of LOAEL te komen moeten voldoende relevante parameters (zowel biochemische als histopathologische) zijn onderzocht, bij voorkeur uit studies die volgens OECD-protocol en onder GLP-condities zijn uitgevoerd. Als niet aan deze voorwaarde is voldaan leidt dat tot een hoge AF4.

Tabel 4. Overzicht van onzekerheidsfactoren

Afkorting	type	Waarde	Verklaring
<b>Standaard factoren</b>			
AF1	interspecies	10	ondervangt onzekerheid in de extrapolatie van dier naar mens
AF2	intraspecies	10	ondervangt onzekerheid in de extrapolatie van een homogene groep dieren naar een heterogene humane populatie
<b>Extra factoren</b>			
AF3	semi / sub chronische naar chronische blootstelling	1 of 10	ondervangt onzekerheid bij de extrapolatie van gegevens uit een kortdurende studie naar levenslange blootstelling
AF4	data-lacunes	1 of 10	ondervangt onzekerheid bij de extrapolatie van gegevens uit een incomplete dataset
AF5	LOAEL naar NOAEL	1 of 10	ondervangt onzekerheid bij de extrapolatie vanuit een LOAEL naar een NOAEL

Een geaccepteerde methodiek ter afleiding van een MTR wordt beschreven in Janssen en Speijers (1997). Hierin is tevens beschreven hoe kankerrisico's kunnen worden bepaald. Toepassing van deze methodiek vereist in het algemeen meer kennis over de stof en van het vakgebied van de toxicologie. Het in hoofdstuk 3 beschreven stappenschema voor humaan-toxicologische eindpunten is om pragmatische redenen een verregaande versimpeling van deze algemene methode uit Janssen en Speijers (1997). Zo wordt volledig voorbij gegaan aan de mogelijke aanwezigheid van humane toxiciteitsgegevens, op grond van de aanname dat humane gegevens vrijwel nooit een betrouwbare basis vormen voor een MTR. Een tweede reden hiervoor is dat dit stappenschema met name is bedoeld voor data-arme stoffen, waarvoor überhaupt humane toxiciteitsgegevens zo goed als nooit beschikbaar zullen zijn. Ook worden in het schema carcinogene effecten per definitie volgens een non-threshold-benadering geëvalueerd, wetende dat de afweging threshold versus non-threshold ook voor toxicologen vaak moeilijk is. Dit leidt er toe dat voor iedere stof waarvoor carcinogeniteit is

gevonden altijd een kankerrisico voor 1 per  $10^4$  levenslang blootgestelden moet worden bepaald. Voor stoffen met in hun chemische structuur een 'structural alert' voor mutageniteit (Ashby en Tennant, 1988) (zie Figuur 2) en waarvoor de carcinogeniteit niet is onderzocht is per definitie het ad hoc MTR gelijk aan 1,5  $\mu\text{g/p/d}$ .



(a)	Alkyl esters of either phosphonic or sulphonic acid	(n)	Both aromatic and aliphatic substituted primary alkyl halides
(b)	Aromatic nitro groups	(o)	Derivatives of urethane (carbamates)
(c)	Aromatic azo groups, not per se, but virtue of either possible reduction to an aromatic amine	(p)	Alkyl N-nitrosoamines
(d)	Aromatic ring N-oxides	(q)	Aromatic amines, their N-hydroxy derivatives and derived esters
(e)	Aromatic mono- and di-alkylamino groups	(r)	Aliphatic and aromatic epoxides
(f)	Alkyl hydrazines	(s)	
(g)	Alkyl aldehydes	(t)	Halogenated methanes C(X) <sub>4</sub> X = H, F, Cl, Br, I (in any combination)
(h)	N-methylol derivatives	(u)	Cyclic or alkyl nitrogroups
(i)	Monohaloalkenes		
(j)	A large family of N and S mustards ( $\beta$ -haloethyl)		
(k)	N-chloroamines		
(l)	Propiolactones and propiosultones		
(m)	Aromatic and aliphatic aziridiny derivatives		

Figuur 2. 'Structural alerts' voor mutageniteit volgens Ashby en Tennant (1988)

## 2.2.2 Ad hoc MTR voor ecotoxicologische eindpunten

### 2.2.2.1 Inleiding

In de ecotoxicologische risico-analyse is het MTR een concentratie in een milieucompartiment ( $\text{g}/\text{m}^3$ ,  $\text{mg}/\text{kg}$  bodem) waarbij 95% van de organismen beschermd wordt geacht tegen nadelige effecten op overleving, groei en of reproductie. Deze definitie is anders dan in de humaan-toxicologische risico-analyse, waar het MTR is gedefinieerd als maximaal toelaatbare inname ( $\text{g}/\text{p}/\text{d}$ ). Bij het vergelijken van de ecotoxicologische en humane risicogrenzen dient dit dan ook op basis van concentraties in milieucompartimenten te gebeuren, en niet op basis van toelaatbare inname. De humane risico-analyse maakt gebruik van een minimum toxicologische drempelwaarde, de zogenaamde ‘Threshold of Toxicological Concern’ (TTC). Een ecotoxicologisch equivalent hiervan is niet voorhanden. In die gevallen waarin geen ecotoxicologische gegevens voorhanden zijn, wordt voorgesteld om het ad hoc  $\text{MTR}_{\text{eco}}$  gelijk te stellen aan de TTC.

De huidige methodiek voor het afleiden van ecotoxicologisch onderbouwde MTRs is vastgelegd in het Europese Technical Guidance Document (TGD) (ECB, 2003). De hier gepresenteerde methodiek sluit hier zoveel mogelijk bij aan en geeft aanvullingen wanneer bestaande richtlijnen niet voldoen.

### 2.2.2.2 Databeschikbaarheid en onzekerheden

Wanneer aan de minimum-vereisten is voldaan volgens de EU zoals neergelegd in de TGD (ECB, 2003), kan de EU-beoordeling worden gevolgd. Wanneer de minimum dataset volgens de EU niet voorhanden is, zijn aanvullende onzekerheidsfactoren (AFs) nodig die gebaseerd zijn op statistische analyse. Een statistische analyse van de *RIVM Ecotoxiciteitsdatabase* is gerapporteerd in 1999 (Luttik en De Zwart, 1999). Aangezien de database sinds die tijd verder ontwikkeld en uitgebreid is, moeten deze resultaten als voorlopig beschouwd worden. De methode (Luttik en Aldenberg, 1997) gaat er vanuit, dat de variatie in gevoeligheid voor een stof niet geschat wordt uit de toxiciteitsgegevens zelf, maar uit data voor een groot aantal andere stoffen. Er wordt met klem gewezen op het feit dat de statistische analyse voor zeer kleine datasets (minder dan de EU basisset) nog sterk in ontwikkeling is. De in hoofdstuk 3 gepresenteerde onzekerheidsfactoren voor minder dan 3 LC50s zijn daarom indicatief.

De afleiding van het ad hoc  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$  zal vermoedelijk zelden berusten op ecotoxicologische gegevens waarbij de organismen direct via lucht zijn blootgesteld. In het algemeen zijn er bijzonder weinig ecotoxiciteitsgegevens voor lucht aanwezig, behalve voor specifieke stoffen zoals het gasvormige plantenhormoon etheen en andere gassen die effecten op planten hebben zoals ozon, stikstof- en zwavelverbindingen. In afwezigheid van ecotoxiciteitsdata voor lucht wordt het ad hoc  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$  slechts gebaseerd op humane toxiciteitsgegevens. Voor bodem en sediment wordt, bij het ontbreken van ecotoxicologische gegevens, het ad hoc MTR ontleend aan het ad hoc  $\text{MTR}_{\text{water}}$ , indien voor dat compartiment wel ecotoxicologische

informatie beschikbaar is. Hierbij wordt gebruik gemaakt van partiticoëfficiënten, die worden berekend of ontleend aan betrouwbare bronnen of databases.

Sommige stoffen kunnen accumuleren in voedselketens omdat deze niet alleen via water maar ook via het voedsel worden opgenomen. Dit kan aanleiding geven tot een additioneel risico. De hiervoor gebruikte onzekerheidsfactoren zijn ontleend aan de TGD (ECB, 2003). Om deze factoren uit te rekenen wordt gebruik gemaakt van de octanol/water-partiticoëfficiënt ( $K_{ow}$ ).

Volgens Nederlandse en Europese richtlijnen kan een MTR worden afgeleid op basis van statistische extrapolatie, de zogenaamde 'refined risk assessment' (zie Traas, 2001). Omdat deze methodiek meer vraagt op het gebied van datascreening en een zekere mate van 'expert judgement' onontbeerlijk is voor het op de juiste wijze toepassen van de methode, wordt voor het afleiden van het ad hoc MTR deze methode niet aanbevolen.

In principe zijn kwantitatieve structuuractiviteitsrelaties (QSARs) ook bruikbaar voor het schatten van LC50s, wanneer de basisset niet compleet is. Het gebruik is beperkt tot betrouwbare QSARs waarbij duidelijk moet zijn dat er binnen het geldigheidsbereik van de QSAR is gewerkt. Hiertoe is het belangrijk dat de te beoordelen stof ingedeeld kan worden naar werkingsmechanisme. In eerste instantie kan gewerkt worden met de stofindeling van Verhaar et al. (1992). Voor specifiek werkende verbindingen, met name agro-chemicaliën, kan een verdere onderverdeling naar stofcategorie mogelijk zijn. Voor informatie over het gebruik van QSARs in de ecotoxicologische risicobeoordeling wordt verwezen naar Posthumus en Slooff (2001). In het stappenschema is de QSAR-benadering niet opgenomen; toepassing van deze methodiek vereist specifieke kennis. Wanneer die kennis voldoende aanwezig is, kan daarvan gebruik worden gemaakt.

### **2.2.2.3 Het stappenschema**

Het in het volgende hoofdstuk gepresenteerde stappenschema voor het afleiden van het ad hoc  $MTR_{eco}$  is opgesteld om met een redelijke mate van veiligheid ad hoc MTRs af te leiden. Onderbouwende statistische analyses zijn echter nog in voorbereiding zodat de gepresenteerde onzekerheidsfactoren niet als definitief kunnen worden beschouwd.

Alle aanwezige data moeten worden vermeld, waarbij de laagste (geen-)effectconcentratie (L(E)C50 of NOEC) wordt geïdentificeerd die voldoet aan de kwaliteitseisen. Het identificeren van deze test met het laagste resultaat dient altijd te gebeuren.

Het stappenschema maakt gebruik van tabellen waarin de grootte van de onzekerheidsfactoren (AF) berust op het aantal toxiciteitsdata en een vergelijking tussen toxiciteitsdata voor verschillende milieucompartimenten. De rationale hierachter is als volgt: wanneer er weinig toxiciteitsgegevens zijn (minder dan in de reguliere methodieken) is de



betrouwbaarheid laag. De AF-tabellen zijn consistent gemaakt met betrekking tot de hoogte van de AFs; gelijke databeschikbaarheid leidt tot gelijke AFs.

## 2.2.3 Berekening van verdeling van de stof over de compartimenten

### 2.2.3.1 Inleiding

Om het ad hoc  $MTR_{\text{humaaan}}$  te kunnen vergelijken met het ad hoc  $MTR_{\text{eco}}$ , wordt het  $aMTR_{\text{humaaan}}$  (de dosis per persoon per dag) omgerekend naar concentraties in de verschillende milieucompartimenten. Blootstelling van de mens treedt op via verschillende routes: voedsel, inademing, drinkwater, douchen, etc. Om het relatieve belang van deze routes te kennen, moeten de verhoudingen van concentraties in de milieucompartimenten bekend zijn. Deze verhoudingen worden berekend met behulp van het model EUSES 2.0.3 (zie EC, 2004). Het model levert gegevens die als invoer dienen voor het model HUMANEX (zie paragraaf 2.2.4). Verder kunnen de met EUSES 2.0.3 berekende partiticoëfficiënten worden gebruikt om, via equilibrium-partitie, uit het ad hoc  $MTR_{\text{eco}}$  voor water het ad hoc  $MTR_{\text{eco}}$  voor andere milieucompartimenten te berekenen.

Voor het uitvoeren van berekeningen met EUSES 2.0.3 is het nodig om het model te voeden met een minimale set fysisch-chemische stoffeigenschappen (zie voor de selectie van deze gegevens paragraaf 2.2.3.3). Daarnaast is het noodzakelijk om een set met standaardgegevens te laden, die de instellingen van EUSES 2.0.3 uniform maakt over de stoffen. In de standaardinstellingen van EUSES 2.0.3 dienen voor het afleiden van ad hoc MTRs enkele aanpassingen aangebracht te worden die beter aansluiten op de situatie in Nederland, of die een 'worst case'-scenario volgen.

### 2.2.3.2 Berekeningen met EUSES 2.0.3

De volgende stappen zijn nodig voor de berekeningen met EUSES 2.0.3:

1. Laad de file met standaardinstellingen (\*.EXF)

Wijzig de volgende instellingen:

- Tabblad *Defaults\Regional and continental distribution\Areas\Regional*:
  - *Area of regional system*: 3.7746E+04 km<sup>2</sup> in plaats van 4E+04 km<sup>2</sup>
  - *Area fraction of water of the regional system*: 0.1 in plaats van 0.03
  - *Area fraction of natural soil*: 0.15 in plaats van 0.6
  - *Area fraction of agricultural soil*: 0.63 in plaats van 0.27
  - *Area fraction of industrial/urban soil*: 0.12 in plaats van 0.1
- Tabblad *Defaults\Regional and continental distribution\Configuration*:
  - *Number of inhabitants of region*: 1.6E+07 in plaats van 2E+07
- Tabblad *Release estimation\Characterization and tonnage*:
  - *High Production Volume Chemical*: 'yes' in plaats van 'no'
  - *Production volume of chemical in EU*: 1E+05 in plaats van 0

Bovenstaande getallen zijn gebaseerd op 'worst case'-aannames.

- Tabblad *Release estimation\Use patterns\Other life cycle steps\Emission input data* (kies eerst 'insert' in het scherm *Use patterns* onder *Other life cycle steps*):
  - *Formulation* (hokje aanvinken): 'III Multi-purpose equipment'
  - *Industrial use* (hokje aanvinken): 'IV Wide dispersive use' in plaats van 'III – Non-dispersive use'

Er is gekozen voor 'Wide dispersive use' als 'worst case'-aannname.

'Private use', 'Service life' en 'Waste treatment' worden NIET meegenomen.

Behalve bovenstaande aanpassingen wordt er niets aan de standaardinstellingen van EUSES 2.0.3 gewijzigd.

2. Verander de standaard stoffeigenschappen voor de stof (indien gegevens beschikbaar zijn):

- Tabblad *Substance\Physico-chemical properties*:
  - *Molecular weight*
  - *Melting point*
  - *Boiling point*
  - *Vapour pressure at 25 °C*
  - *Octanol-water partition coefficient (logK<sub>ow</sub>)*
  - *Water solubility*
- Tabblad *Substance\Partition coefficients and bioconcentration factors\Solids-water*:
  - *Organic carbon-water partition coefficient (K<sub>oc</sub>, dus niet logK<sub>oc</sub>)*
- Tabblad *Substance\Partition coefficients and bioconcentration factors\Air-water*:
  - Henry's law constant
- Tabblad *Substance\Degradation and transformation rates\Characterization*:
  - Characterization of biodegradability

3. Lees de REGIONALE milieuconcentraties af:

- Tabblad *Distribution\Regional, continental and global distribution\PECs\Regional*:
  - *Regional PEC in surface water (dissolved)*
  - *Regional PEC in air (total)*
  - *Regional PEC in agricultural soil (total)*
  - *Regional PEC in pore water of agricultural soils*
  - *Regional PEC in sediment (total)*

Deze getallen dienen als invoer voor het model HUMANEX (paragraaf 2.2.4).

Verder kunnen de met EUSES 2.0.3 berekende partitiecöefficienten worden gebruikt om, via equilibrium-partitie, uit het ad hoc MTR<sub>eco</sub> voor water het ad hoc MTR<sub>eco</sub> voor andere milieucompartimenten te berekenen (zie paragraaf 3.3):

- Tabblad *Substance\Partition coefficients and bioconcentration factors\Solids-water*:
  - *Soil-water partition coefficient (in m<sup>3</sup>.m<sup>-3</sup>)*
  - *Suspended matter-water partition coefficient (in m<sup>3</sup>.m<sup>-3</sup>)*

### 2.2.3.3 *Selectie van fysisch-chemische gegevens*

Voor de selectie van fysisch-chemische gegevens gelden de volgende aanwijzingen. De verschillende eigenschappen dienen in de hieronder genoemde volgorde te worden gezocht. In alle gevallen geldt dat experimentele gegevens de voorkeur verdienen boven berekende of geschatte waarden.

De vermelde links dateren van het moment van publicatie van dit rapport en zijn op termijn mogelijk niet meer actueel.

#### *Oplosbaarheid*

Selecteer de gegevens van experimenten uitgevoerd bij 25 °C.

1. McKay et al. (2000) (CD-ROM).

Dit handboek geeft veelal meerdere waarden. In principe wordt de door McKay geselecteerde voorkeurswaarde gebruikt, tenzij er redenen bestaan om daarvan af te wijken; in dat geval geldt het volgende:

Indien verschillende waarden voor de oplosbaarheid in water gegeven worden, selecteer dan de meest betrouwbaar geachte methode:

- de 'shake flask method' voor stoffen met een oplosbaarheid > 10 mg/l
- de 'column elution method' voor stoffen met een oplosbaarheid < 10 mg/l

Indien meerdere waarden voor dezelfde methode gegeven zijn dient te worden uitgegaan van het geometrisch gemiddelde.

2. PhysProp / CHEMFATE (databases van Syracuse Research Center)

(<http://www.syrres.com/esc/physprop.htm>); (<http://www.syrres.com/esc/chemfate.htm>).

Indien meerdere experimentele data zijn gegeven, kies dan voor de 'SRC recommended value'. Wanneer uitsluitend geschatte waarden worden gegeven, heeft het gebruik van EPIWIN (zie 3) de voorkeur.

3. EPIWIN, Estimation Programs Interface for Microsoft Windows 3.1 (Syracuse Research Corporation) (<http://www.epa.gov/oppt/exposure/docs/episuitd1.htm>).

#### *Dampspanning*

Selecteer de gegevens van experimenten uitgevoerd bij 25 °C. Gegevens in mm Hg dienen te worden omgerekend naar Pa (1 mm Hg = 133,289 Pa).

1. McKay et al. (2000).

In principe wordt de door McKay geselecteerde voorkeurswaarde gebruikt, tenzij er redenen bestaan om daarvan af te wijken; in dat geval geldt het volgende:

Indien verschillende waarden voor de dampspanning gegeven worden, selecteer dan de meest betrouwbaar geachte methode:

- de 'static method' voor stoffen die vallen binnen het gebied  $10^{-10}$ - $10^5$  Pa.
- de 'gas saturation method' voor stoffen die vallen binnen het gebied van  $10^{-4}$ -1 Pa.

- voor stoffen die vallen tussen 1 en 10 Pa zijn beide methoden geschikt. Indien geen waarden beschikbaar zijn voor bovengenoemde methoden dient te worden gekozen voor 'extrapolated regression/equation'.
2. PhysProp / CHEMFATE.  
Indien meerdere experimentele data zijn gegeven, kies dan voor de 'SRC recommended value'.
  3. EPIWIN.

#### *Octanol/water-partitiecoëfficiënt ( $\log K_{ow}$ )*

1. Experimentele  $\log K_{ow}$ : kies de clogPstar-waarde uit de MEDCHEM-database van de Daylight Co. (<http://www.daylight.com/cgi-bin/contrib/pcmodels.cgi>)  
Deze databank vereist als invoerparameter de SMILES-notatie van een stof (indien deze notatie niet bekend is, kan door in EPIWIN een CAS-nummer in te voeren de SMILES-notatie gevonden worden).
2. Experimentele  $\log K_{ow}$  uit McKay et al. (2000). Dit handboek geeft veelal meerdere waarden voor de  $\log K_{ow}$ . De verschillende bepalingmethoden worden in de aangegeven volgorde betrouwbaar geacht:
  - 'Slow-stirring'-methode
  - 'generator column'-methode voor stoffen met een  $\log K_{ow} > 4$
  - 'HPLC' voor stoffen met een  $\log K_{ow} > 6$
  - 'shake-flask'-methode voor stoffen met een  $\log K_{ow} < 4$
  - 'calculated'Indien voor dezelfde methode meerdere waarden gevonden dient te worden uitgegaan van het geometrisch gemiddelde.
3. Experimentele  $\log K_{ow}$  uit PhysProp, CHEMFATE of EPIWIN.
4. Schatting van de  $\log K_{ow}$  met behulp van clogP.

#### *Henry-coëfficiënt*

Gegevens in  $\text{atm}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$  dienen te worden omgerekend naar  $\text{Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$  ( $1 \text{ atm} = 101325 \text{ Pa}$ ).

Experimentele gegevens genieten de voorkeur boven geschatte/berekende gegevens.

1. Mackay et al. (2000). In principe wordt de door McKay geselecteerde voorkeurswaarde gebruikt, tenzij er redenen bestaan om daarvan af te wijken; in dat geval geldt het volgende:  
Voor stoffen met een zeer hoge Henry-coëfficiënt wordt de concentratieratio soms direct bepaald. Voor andere stoffen zijn 'gas-stripping', 'batch-stripping' en 'wetted-wall column' gebruikelijke methodes.  
Indien verschillende experimentele waarden voor de Henry-coëfficiënt gegeven worden, dient te worden uitgegaan van het geometrisch gemiddelde.
2. Experimentele waarden uit Physprop of CHEMFATE.

3. Bij ontbreken van experimentele waarden dient de Henry-coëfficiënt als volgt te worden berekend:

$$H = (VP * M) / SOL$$

waarin

H = Henry-coëfficiënt

VP = dampdruk (Pa)

M = molecuulgewicht (g/mol)

SOL = wateroplosbaarheid (mg/L)

De berekening kan ook worden uitgevoerd door de benodigde parameters in te voeren in EUSES 2.0.3. Dit programma geeft tevens de lucht/water-partiticoëfficiënt ( $K_p$ ), die nodig is voor het omrekenen van aquatische gegevens naar die voor lucht (zie verder).

#### *Bodem/water-partiticoëfficiënt ( $\log K_{oc}$ )*

1. Mackay et al. (2000).
2. HSDB. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>)
3. CHEMFATE.

Voor alle genoemde databases geldt het volgende: Bij organische stoffen moeten alle gevonden experimentele waarden (bij voorkeur in het lab gemeten) voor de  $\log K_{oc}$  gemiddeld worden met één schatting van de  $\log K_{oc}$  uit de  $\log K_{ow}$  volgens Sabljic et al. (1995). Sabljic et al. (1995) definiëren QSAR-modellen voor 19 stofgroepen (zie ook ECB 2003). Voor ieder model worden tevens het toepassingsbereik voor de  $\log K_{ow}$  en de betrouwbaarheid aangegeven ( $\pm 2\sigma$  range). De betrouwbaarheid van de QSAR neemt toe met de hoeveelheid data (n). De volgende vier QSARs zijn geschikt voor de berekening van de  $\log K_{oc}$ :

- hydrofobe stoffen:  
 $\log K_{oc} = 0,10 + 0,81 * \log K_{ow}$  (n = 81; r2 = 0,887; s = 0,451)
- niet hydrofobe stoffen:  
 $\log K_{oc} = 1,02 + 0,52 * \log K_{ow}$  (n = 390; r2 = 0,631; s = 0,557)
- fenolen, anilines, benzonitrillen, nitrobenzenen:  
 $\log K_{oc} = 0,90 + 0,63 * \log K_{ow}$  (n = 54; r2 = 0,744; s = 0,401)
- aceetaniliden, carbamaten, esters, fenylurea's, fosfaten, triazines, triazolen, uracils:  
 $\log K_{oc} = 1,09 + 0,47 * \log K_{ow}$  (n = 216; r2 = 0,681; s = 0,425)

#### *Lucht/water-partiticoëfficiënt ( $K_p$ )*

1. Bereken de  $K_p$  uit de experimentele Henry-coëfficiënt:

$$K_p = (H/R.T) * 1000 (m^3/m^3)$$

waarin

H = Henry-coëfficiënt

R = gasconstante = 8,3144 J/(mol.K)

T = temperatuur (Kelvin)

2. Bereken de  $K_p$  met behulp van EUSES 2.0.3 (zie *Henry-coëfficiënt*, stap 3).

### *Afbreekbaarheid*

Experimentele gegevens verdienen de voorkeur boven berekende of geschatte waarden.

Indien geen (betrouwbare) DT50-waarden beschikbaar zijn of andere bruikbare informatie over de afbreekbaarheid, wordt de afbreekbaarheid geschat met BIOWIN (EPIWIN) (<http://www.epa.gov/oppt/exposure/docs/episuitedi.htm>). BIOWIN schat aerobe biodegradatie van organische stoffen aan de hand van 6 verschillende modellen:

1. linear model,
2. non-linear model,
3. ultimate biodegradability timeframe model,
4. primary biodegradability timeframe model,
5. MITI linear model,
6. MITI non-linear model

De uitkomst van BIOWIN moet in EUSES 2.0.3 ingevoerd worden als 'readily biodegradable', 'inherently biodegradable' of 'not biodegradable'. Voor het gebruik van BIOWIN-data geldt de volgende benadering:

- 'readily biodegradable': MITI linear & non-linear > 0,5;
- 'inherently biodegradable': MITI linear & non-linear < 0,5 en BIOWIN 1 & 2 > 0,5;
- persistent ('not biodegradable'):
  - non-linear model < 0,5 of
  - MITI non-linear model < 0,5 en
  - ultimate biodegradation timeframe prediction: > months (<2,2)

### **2.2.4 Berekening en integratie ad hoc $MTR_{\text{humaan}}$ en ad hoc $MTR_{\text{eco}}$**

De berekening en integratie van ad hoc MTR-waarden gebeurt met het model HUMANEX (Bontje et al., 2005). Hiervoor is de volgende input nodig:

- Evenwichtsconcentraties in bodem, water, lucht en grondwater
- Fysisch-chemische eigenschappen van de stof (zie Bijlage 2)
- Het ad hoc  $MTR_{\text{humaan}}$
- Het ad hoc  $MTR_{\text{eco}}$  per compartiment

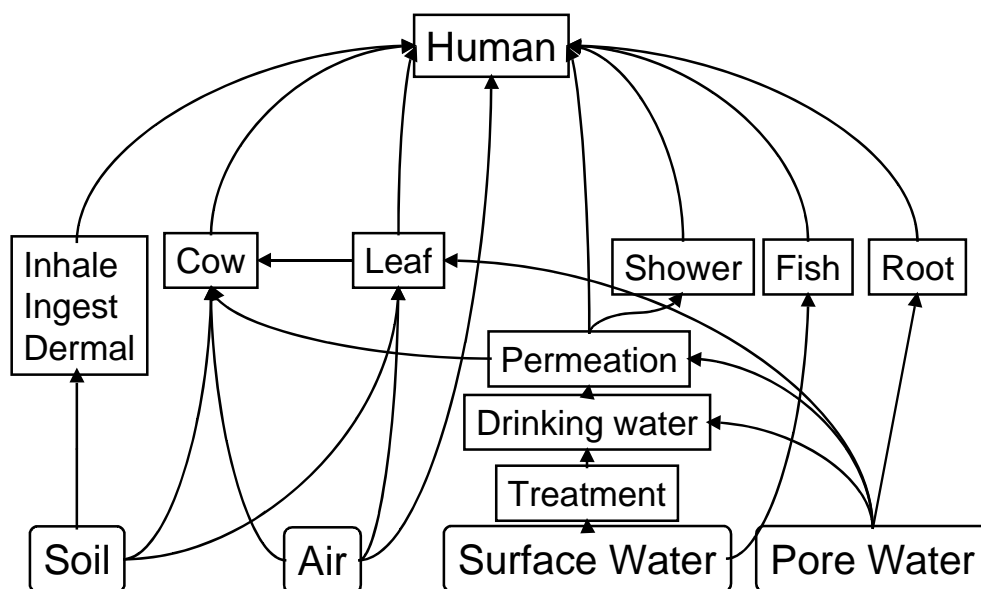
Deze gegevens dienen in het daarvoor gemaakte invoerscherm van HUMANEX te worden ingevoerd.

In het uitvoerscherm van HUMANEX wordt het volgende afgelezen:

- Kritische ad hoc MTR-waarde (humaan of ecotox)
- Geharmoniseerde ad hoc MTR-waarde (waarbij geen herverdeling meer kan optreden)
- Belangrijkste blootstellingsroutes voor de mens (via water, voedsel, vlees, lucht etc.)

Ter verduidelijking wordt opgemerkt dat het ad hoc  $MTR_{eco}$  slechts in HUMANEX wordt ingevoerd om deze te kunnen vergelijken met het ad hoc  $MTR_{humaan}$ ; de waarde van het ad hoc  $MTR_{eco}$  verandert niet.

Ter illustratie zijn de verschillende blootstellingsroutes in HUMANEX weergegeven in Figuur 3.



*Figuur 3. Blootstellingsroutes in HUMANEX*

Het model is beschreven in Bontje et al. (2005). Het gebruik van het model en voorbeelden van toepassing zijn beschreven in Traas en Bontje (2005).

Een voorbeeld van de HUMANEX-uitvoer is gegeven in Tabel 5.

Tabel 5. Voorbeeld van de uitvoer van het model HUMANEX voor de stof methanol

	<b>TDI</b>	<b>TCA</b>			
<b>methanol</b>	(ug/kg bw/d)	(ug/m3)			
	5.00E+02	1.10E+03			
	<b>Surface water</b>	<b>Groundwater</b>	<b>Air</b>	<b>Soil</b>	<b>Sediment</b>
	(ug/L)	(ug/L)	(ug/m3)	(ug/kg dwt)	(ug/kg dwt)
<b>MPC eco</b>	7.25E+04	7.25E+04		7.18E+03	7.18E+03
<b>MPC human</b>	8.06E+03	8.06E+03	8.16E+02	1.59E+03	7.98E+02
<b>Ratio MPC eco/MPC human</b>	9.00E+00	9.00E+00		4.51E+00	9.00E+00
<b>Critical MPC</b>	8.06E+03	8.06E+03	8.16E+02	1.59E+03	7.98E+02
<b>Harmonized MPC</b>	8.06E+03	8.06E+03	8.16E+02	1.59E+03	7.98E+02
<b>% importance of total exposu</b>	47.1	49.5	50.1	0.0	
<b>Most important route</b>	air				
<b>%</b>	46.6				

## 2.2.5 Rapportage van gegevens

Als een ad hoc MTR wordt afgeleid is het in ieder geval altijd noodzakelijk om te documenteren welke informatie is gebruikt en wat de onderliggende overwegingen zijn geweest voor de keuze van NOAELs c.q. L(E)C50s/NOECs en onzekerheidsfactoren. De rapportage wordt in de vorm van een briefrapport gepubliceerd en omvat enkele pagina's per stof. Voor een aanzienlijk deel kan de informatie in tabelvorm en korte stukjes tekst worden aangeboden. Van belang is dat een goed oordeel gevormd kan worden ten aanzien van de stof. Duidelijk moet zijn hoe via de verschillende stappen tot het oordeel is gekomen.

De rapportage zou in ieder geval elementen van de volgende onderdelen moeten bevatten:

1. De geraadpleegde databases/bronnen voor de verschillende onderdelen
2. Specifieke gegevens over de betreffende stof
3. Samenvatting van de fysisch-chemische gegevens
4. Toxicologische gegevens
5. Ecotoxiciteitsgegevens
6. Gedrag en lotgevallen in het milieu
7. Berekening van het ad hoc MTR
8. Integratie- en harmonisatiestap

### 1. De geraadpleegde databases/bronnen voor de verschillende onderdelen

Per onderdeel worden de geraadpleegde bronnen gegeven en eventueel criteria die gebruikt zijn voor het goedkeuren of afkeuren van gegevens. Voor een overzicht van te gebruiken databronnen wordt verwezen naar Bijlage 2.



## 2. Specifieke gegevens over de betreffende stof

Naam van de stof

CAS-nummer

Molecuulformule

Structuurformule

Bekend gebruik (beperkt)

EU-classificatie Annex I (richtlijn 67/548)

## 3. Samenvatting van de fysisch-chemische gegevens

Molecuulgewicht (g)

Smeltpunt (°C)

Kookpunt (°C)

Dampdruk (Pa)

Oplosbaarheid in water (g/L)

Partitie-coëfficiënt (op basis van  $K_{ow}$ ); bij metalen (en bepaalde andere stoffen)  $K_p$  gewenst

Henry-coëfficiënt

Relatieve dichtheid (g/m<sup>3</sup>)

Pka of een statement dat de stof niet dissocieert

## 4. Toxicologische gegevens

Een samenvatting wordt gegeven van de uit de database(s) verkregen gegevens met bronvermelding, en het daaruit berekende ad hoc MTR. Indien het ad hoc MTR wordt ontleend aan bestaande RIVM-rapportages, kan deze samenvatting vervallen, maar blijft de bronvermelding wel noodzakelijk.

## 5. Ecotoxiciteitsgegevens

Een samenvatting wordt gegeven van de uit de database(s) verkregen gegevens met vermelding van de taxonomische groep, soortnaam, duur van het experiment, populatieparameter (groei, reproductie etc) gebruikte eindpunt (NOEC, EC50, etc), getalswaarde en eenheid, gebruikte database, en de originele literatuurbron. Tevens wordt (bijvoorbeeld in de tekst of in de header van de tabel) de datum van zoeken vermeld.

## 6. Gedrag en lotgevallen in het milieu

Een korte beschrijving over karakteristieken van de stof die belangrijk zijn voor de beoordeling van het MTR. Met behulp van het model EUSES 2.0.3 worden intercompartimentale concentratieverhoudingen berekend.

## **7. Berekening van het ad hoc MTR**

Dit onderdeel bevat de afleiding van de ad hoc MTRs voor de mens en het ecosysteem. De gebruikte methode(n) moeten worden vermeld, bijvoorbeeld de gebruikte onzekerheidsfactoren per ad hoc MTR.

## **8. Integratie- en harmonisatiestap**

Per compartiment (water, grondwater, lucht, bodem en sediment) wordt het kritische ad hoc MTR bepaald. Dit is eenvoudigweg de laagste van alle ad hoc MTR-waarden voor enig compartiment. Hierbij wordt per compartiment het meest kritische beschermingsdoel geïdentificeerd: de mens of het milieu.

### 3. Het stappenschema

#### 3.1 Inleiding

De gevolgde procedure wordt hierna beschreven in de vorm van een stappenschema. Het stappenschema beschrijft achtereenvolgens:

- Afleiding ad hoc MTR<sub>humaaan</sub> (§ 3.2)
- Afleiding ad hoc MTR<sub>eco</sub> (§ 3.3)
- Integratie ad hoc MTR<sub>humaaan</sub> en ad hoc MTR<sub>eco</sub> (§ 3.4)

Via de opeenvolgende stappen wordt vastgesteld welke informatie beschikbaar is, of en welke onzekerheidsfactoren op basis daarvan moeten worden toegepast en op welke wijze het ad hoc MTR dient te worden afgeleid. Zowel het ad hoc MTR<sub>humaaan</sub> als het ad hoc MTR<sub>eco</sub> moet worden afgeleid; de resultaten van beide stappenschema's dienen vervolgens als input voor de integratiestap in § 3.4.

Het stappenschema voor de afleiding van het ad hoc MTR<sub>eco</sub> maakt gebruik van tabellen waarin de te gebruiken onzekerheidsfactoren dienen te worden opgezocht.

Wanneer voor een bepaald milieucompartiment voor een stof reeds een MTR beschikbaar is (die mogelijk slechts gebaseerd is op milieugegevens), wordt voor dat compartiment geen ad hoc MTR afgeleid.

#### 3.2 Afleiding ad hoc MTR<sub>humaaan</sub>

Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
<b>START</b>	<b>alle stoffen</b>			
<b>1</b>	Is door het RIVM in de laatste 10 jaar een MTR of daarmee vergelijkbare grootheid afgeleid? (zie <a href="http://www.rivm.nl/">http://www.rivm.nl/</a> )	ja	Baseer ad hoc MTR op deze bestaande MTR of vergelijkbare grootheid.	18
		nee		2
<b>2</b>	Is door een andere instantie in de laatste 10 jaar een MTR of daarmee vergelijkbare grootheid afgeleid? (zie HSDB, ATSDR of CEPA Priority Substances Assessments – Bijlage 2)	ja	Baseer ad hoc MTR op deze bestaande MTR of vergelijkbare grootheid.	18

Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
		nee		3
<b>3</b>	Bevat de HSDB-database (zie Bijlage 2) experimentele toxiciteitsdata van deze stof?	ja		4
		nee	ad hoc MTR = 1,5 µg/p/d <sup>1</sup>	18
<b>4</b>	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie-, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	ja	ad hoc MTR = 1,5 µg/p/d	18
		nee	AF <sup>2</sup> 1 = 10; AF2 = 10	5
	<b>stoffen met experimentele toxiciteitsgegevens</b>			
<b>5</b>	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	ja	AF3 = 1	6
		nee	AF3 = 10	6
<b>6</b>	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	ja		7
		nee	AF4 = 10	8
<b>7</b>	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	ja	AF4 = 1	8
		nee	AF4 = 10	8
<b>8</b>	Is afleiding van een overall NOAEL uit dierstudies mogelijk?	ja	AF5 = 1	10
		nee		9
<b>9</b>	Is afleiding van een overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	ja	AF5 = 10	10
		nee	MTIL <sup>3</sup> = 1,5 µg/p/d	13

<sup>1</sup> µg/p/d = microgram per persoon per dag

<sup>2</sup> AF = onzekerheidsfactor

<sup>3</sup> MTIL = maximum threshold intake level (zie hoofdstuk 2)

Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
10	Bepaal overall AF		Overall AF = AF1 × AF2 × AF3 × AF4 × AF5	11
11	Is overall AF ≤ 1000?	ja		12
		nee	MTIL = 1,5 µg/p/d	13
12	Bepaal MTIL		MTIL = (NOAEL of LOAEL uit dierstudies) / overall AF	13
	<b>evaluatie carcinogeniteit</b>			
13	Is de carcinogeniteit onderzocht?	ja		14
		nee		17
14	Is carcinogeniteit gevonden?	ja		15
		nee	ad hoc MTR = MTIL	18
15	Is 1/10 <sup>4</sup> /levenslang risico te bepalen?	ja	bepaal 1/10 <sup>4</sup> /levenslang risico	16
		nee	ad hoc MTR = MTIL	18
16	Is 1/10 <sup>4</sup> /levenslangrisico ≤ MTIL?	ja	ad hoc MTR = 1/10 <sup>4</sup> /levenslang risico	18
		nee	ad hoc MTR = MTIL	18
	<b>evaluatie mutageniteit</b>			
17	Is in de chemische structuur van de stof een Structural Alert voor mutageniteit aanwezig <sup>1</sup> ?	ja	ad hoc MTR = 1,5 µg/p/d	18
		nee	ad hoc MTR = MTIL	18
18	Gebruik resultaat als input voor <i>Integratie ad hoc MTR<sub>humanaan</sub> en ad hoc MTR<sub>eco</sub></i>			§ 3.4

<sup>1</sup> De aanwezigheid van een Structural alert voor genotoxiciteit wordt bepaald aan de hand van Ashby en Tennant (1988) (zie Figuur 2).

### 3.3 Afleiding ad hoc $MTR_{eco}$

Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
<b>ad hoc <math>MTR_{eco}</math> (grond)water</b>				
1	Is er een officieel $MTR_{eco}$ beschikbaar voor water? (zie Bijlage 2 en <a href="http://www.stoffen-&lt;br/&gt;risico.nl">http://www.stoffen- risico.nl</a> )	ja	Er wordt geen ad hoc MTR voor water afgeleid <sup>1</sup>	<b>STOP</b>
		nee		2
2	Zijn er experimentele ecotox-data voor water voor deze stof? (zie Bijlage 2)	ja		3
		nee	Baseer ad hoc $MTR_{water}$ op humane tox (§ 3.2)	§ 3.4
3	Bepaal kans op doorvergiftiging: voldoet de stof aan de criteria in Tabel 7?	ja	Bereken $AF_{water}$ en $AF_{doorvergiftiging}$	4
		nee	Bereken ad hoc $MTR_{water}$ (Tabel 9)	5
4	Deze berekening houdt rekening met additionele effecten als gevolg van bioaccumulatie en doorvergiftiging (DV)		Bereken ad hoc $MTR_{water}$ met $AF = AF_{water}$ (Tabel 9) $\times$ $AF_{doorvergiftiging}$ (Tabel 8)	5
5	Gebruik resultaat als input voor <i>Integratie ad hoc <math>MTR_{huumaan}</math> en ad hoc <math>MTR_{eco}</math></i>			§ 3.4
<b>ad hoc <math>MTR_{eco}</math> lucht</b>				
1	Is er een officieel $MTR_{eco}$ beschikbaar voor lucht? (zie Bijlage 2 en <a href="http://www.stoffen-&lt;br/&gt;risico.nl">http://www.stoffen- risico.nl</a> )	ja	Er wordt geen ad hoc MTR voor lucht afgeleid <sup>1</sup>	<b>STOP</b>

<sup>1</sup> Indien geen MTR beschikbaar is maar wel een *Predicted No Effect Concentration* (PNEC) is afgeleid in het kader van het Europese bestaande-stoffenbeleid, kan worden aangesloten bij de richtsnoeren voor het afleiden van milieukwaliteitsnormen op basis van deze PNECs, zoals beschreven in Janssen et al. (2004).

Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
		nee		2
2	Zijn er experimentele ecotox-data voor lucht voor deze stof? (zie Bijlage 2)	ja		3
		nee	Baseer ad hoc $MTR_{lucht}$ op humane tox (§ 3.2)	§ 3.4
3	Bereken ad hoc $MTR_{lucht}$	1. 2.	Zoek $AF_{lucht}$ op in Tabel 6 ad hoc $MTR_{lucht} =$ $LOAEL/AF_{lucht}$	Tabel 6 4
4	Gebruik resultaat als input voor <i>Integratie ad hoc <math>MTR_{humanaan}</math> en ad hoc <math>MTR_{eco}</math></i>			§ 3.4
<b>ad hoc <math>MTR_{eco}</math> bodem</b>				
1	Is door een officiële instantie in de laatste 10 jaar een MTR of vergelijkbaar afgeleid voor bodem? (zie Bijlage 2 en <a href="http://www.stoffenrisico.nl">http://www.stoffenrisico.nl</a> )	ja	Er wordt geen ad hoc MTR voor bodem afgeleid <sup>1</sup>	<b>STOP</b>
		nee		2
2	Zijn er experimentele ecotox-data voor bodem van deze stof? (zie Bijlage 2)	ja		3
		nee		6
3	Bepaal kans op doorvergiftiging: voldoet de stof aan de criteria in Tabel 7?	ja	Bereken $AF_{bodem}$ en $AF_{doorvergiftiging}$	4
		nee	Bereken ad hoc $MTR_{bodemEXP}^2$ (Tabel 10)	5

<sup>1</sup> Indien geen MTR beschikbaar is maar wel een *Predicted No Effect Concentration* (PNEC) is afgeleid in het kader van het Europese bestaande-stoffenbeleid, kan worden aangesloten bij de richtsnoeren voor het afleiden van milieukwaliteitsnormen op basis van deze PNECs, zoals beschreven in Janssen et al. (2004).

<sup>2</sup> Ad hoc  $MTR_{bodemEXP}$  = ad hoc  $MTR_{bodem}$  gebaseerd op experimentele ecotox-data voor bodem

Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
4	Deze berekening houdt rekening met additionele effecten als gevolg van bioaccumulatie en doorvergiftiging (DV)		Bereken ad hoc $MTR_{\text{bodemEXP}}$ met $AF = AF_{\text{bodem}}$ (Tabel 10) * $AF_{\text{doorvergiftiging}}$ (Tabel 8)	5
5	Bereken ook ad hoc $MTR_{\text{bodemEP}}^1$			6
6	Zijn er experimentele ecotox-data voor water van deze stof? (zie Bijlage 2)	ja	Bereken ad hoc $MTR_{\text{water}}$ (zie stappenschema ad hoc $MTR_{\text{water}}$ )	7
		nee	Baseer ad hoc $MTR_{\text{bodem}}$ op humane tox (§ 3.2)	§ 3.4
7	Bereken ad hoc $MTR_{\text{bodemEP}}$ uit ad hoc $MTR_{\text{water}}$		ad hoc $MTR_{\text{bodemEP}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{water}} * K_p (\text{bodem/water}) * F_{\text{bodemNL}}^2$	8
8	Is ad hoc $MTR_{\text{bodemEXP}}$ beschikbaar?	ja		9
		nee	ad hoc $MTR_{\text{bodem}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{bodemEP}}$	10
9	Is ad hoc $MTR_{\text{bodemEP}} < \text{ad hoc } MTR_{\text{bodemEXP}}$ ?	ja	ad hoc $MTR_{\text{bodem}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{bodemEP}}$	10
		nee	ad hoc $MTR_{\text{bodem}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{bodemEXP}}$	10
10	Gebruik resultaat als input voor <i>Integratie ad hoc <math>MTR_{\text{humaan}}</math> en ad hoc <math>MTR_{\text{eco}}</math></i>			§ 3.4
<b>ad hoc <math>MTR_{\text{eco}}</math> sediment</b>				

<sup>1</sup> Ad hoc  $MTR_{\text{bodemEP}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{bodem}}$  gebaseerd op evenwichtspartitie

<sup>2</sup>  $F_{\text{bodemNL}} = 3,33$ ; deze factor dient voor de omrekening naar drooggewicht Nederlandse standaard bodem.



Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
1	Is door een officiële instantie in de laatste 10 jaar een MTR of vergelijkbaar afgeleid voor sediment? (zie Bijlage 2 en <a href="http://www.stoffen-risico.nl">http://www.stoffen-risico.nl</a> )	ja	Er wordt geen ad hoc MTR voor sediment afgeleid <sup>1</sup>	<b>STOP</b>
		nee		2
2	Zijn er experimentele ecotox-data voor sediment van deze stof? (zie Bijlage 2)	ja		3
		nee		6
3	Bepaal kans op doorvergiftiging: voldoet de stof aan de criteria in Tabel 7?	Ja	Bereken $AF_{\text{sediment}}$ en $AF_{\text{doorvergiftiging}}$	4
		nee	Bereken ad hoc $MTR_{\text{sedimentEXP}}^2$ (Tabel 11)	5
4	Deze berekening houdt rekening met additionele effecten als gevolg van bioaccumulatie en doorvergiftiging (DV)		Bereken ad hoc $MTR_{\text{sedimentEXP}}$ met $AF = AF_{\text{sediment}}$ (Tabel 11) * $AF_{\text{doorvergiftiging}}$ (Tabel 8)	5
5	Bereken ook ad hoc $MTR_{\text{sedimentEP}}^3$			6
6	Zijn er experimentele ecotox-data voor water van deze stof? (zie Bijlage 2)	ja	Bereken ad hoc $MTR_{\text{water}}$ (zie stappenschema ad hoc $MTR_{\text{water}}$ )	7
		nee	Baseer ad hoc $MTR_{\text{sediment}}$ op humane tox (§ 3.2)	§ 3.4

<sup>1</sup> Indien geen MTR beschikbaar is maar wel een *Predicted No Effect Concentration* (PNEC) is afgeleid in het kader van het Europese bestaande-stoffenbeleid, kan worden aangesloten bij de richtsnoeren voor het afleiden van milieukwaliteitsnormen op basis van deze PNECs, zoals beschreven in Janssen et al. (2004).

<sup>2</sup> Ad hoc  $MTR_{\text{sedimentEXP}}$  = ad hoc  $MTR_{\text{sediment}}$  gebaseerd op experimentele ecotox-data voor sediment

<sup>3</sup> Ad hoc  $MTR_{\text{sedimentEP}}$  = ad hoc  $MTR_{\text{sediment}}$  gebaseerd op evenwichtspartitie

Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
7	Bereken ad hoc $MTR_{\text{sedimentEP}}$ uit ad hoc $MTR_{\text{water}}$		ad hoc $MTR_{\text{sedimentEP}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{water}} * K_p (\text{sediment/water}) * F_{\text{sedimentNL}}^1$	8
8	Is ad hoc $MTR_{\text{sedimentEXP}}$ beschikbaar?	ja		9
		nee	ad hoc $MTR_{\text{sediment}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{sedimentEP}}$	10
9	Is ad hoc $MTR_{\text{sedimentEP}} < \text{ad hoc } MTR_{\text{sedimentEXP}}$ ?	ja	ad hoc $MTR_{\text{sediment}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{sedimentEP}}$	10
		nee	ad hoc $MTR_{\text{sediment}} = \text{ad hoc } MTR_{\text{sedimentEXP}}$	10
10	Gebruik resultaat als input voor <i>Integratie ad hoc <math>MTR_{\text{humaan}}</math> en ad hoc <math>MTR_{\text{eco}}</math></i>			§ 3.4

### 3.4 Integratie ad hoc $MTR_{\text{humaan}}$ en ad hoc $MTR_{\text{eco}}$

Nr	Vraag / Statement	Antw.	Conclusie	Ga naar
1	Bereken de verspreiding van de stof over de milieucompartimenten met EUSES 2.0.3		Gebruik de input voor EUSES 2.0.3 en de default settings (zie par. 2.2.3)	2
2	Input in HUMANEX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stof-eigenschappen</li> <li>• EUSES 2.0.3-verdeling (fate)</li> <li>• ad hoc <math>MTR_{\text{humaan}}</math> (<math>\mu\text{g/p/d}</math>) (§ 3.2)</li> <li>• ad hoc <math>MTR_{\text{eco}}</math> (<math>\mu\text{g/L}</math>, <math>\mu\text{g/m}^3</math>) (§ 3.3)<sup>2</sup></li> </ul>		Bereken HUMANEX-output: $MTR_{\text{humaan}}$ en $MTR_{\text{eco}}$ per compartiment (zie par. 2.2.4)	3
3	Bepaal per compartiment de meest kritische (= laagste) ad hoc MTR-waarde			<b>STOP</b>

<sup>1</sup>  $F_{\text{sedimentNL}} = 2,71$ ; deze factor dient voor de omrekening naar drooggewicht Nederlands standaard sediment.

<sup>2</sup> Wanneer volgens het stappenschema (§ 3.3) voor een bepaald compartiment geen ad hoc  $MTR_{\text{eco}}$  kan worden afgeleid, wordt het uiteindelijke ‘overall’ ad hoc MTR slechts gebaseerd op het ad hoc  $MTR_{\text{humaan}}$ .

Tabel 6. Afleiding ad hoc  $MTR_{lucht}$  gebaseerd op toxiciteitsgegevens<sup>a,b)</sup>

Beschikbare data	Aanvullende criteria	ad hoc $MTR$ gebaseerd op	Onzekerheidsfactor
<b>Basisgroepen</b>	<b>Plant of (korst)mos, ongewervelden, gewervelden</b>		
NOEC voor 1 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) (= de laagste NOEC) van soort in basisgroepen	$NOEC_{min}$	1000
NOECs voor 2 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) van verschillende soorten in de basisgroepen	$NOEC_{min}$	300
NOECs voor 3 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) van verschillende soorten in de basisgroepen	$NOEC_{min}$	100
<b>L(E)C50s voor basisset<sup>b</sup></b>	<b>L(E)C50s van minimaal 1 soort behorende tot de basisgroepen</b>	$L(E)C50_{min}$	1000
Basisset + 1 x chronische tox (NOEC)	$L(E)C50_{min}/1000 < NOEC_{min}/100$	$L(E)C50_{min}$	1000
	$L(E)C50_{min}/1000 \geq NOEC_{min}/100$	$NOEC_{min}$	100
Basisset + 2 NOECs	$NOEC_{min} < LC50_{min}$ en NOECs voor 2 soorten met verschillend leef- en voedselpatroon	$NOEC_{min}$	50
	Indien condities niet vervuld zijn, ga naar basisset + 1x NOEC		
Basisset + 3 NOECs	$NOEC_{min} < LC50_{min}$ en NOECs voor 3 soorten met verschillend leef- en voedselpatroon	$NOEC_{min}$	10
	Indien condities niet vervuld zijn, ga naar basisset + 2x NOEC		

a) Het ad hoc  $MTR_{lucht}$  is gebaseerd op de bepalende toxiciteitswaarde volgens het schema (kolom 3) gedeeld door de AF (kolom 4). De AF-waarden die moeten worden toegepast wanneer er alleen NOECs beschikbaar zijn en geen LC50s, zijn ontleend aan Tabel 9. Wanneer minder gegevens beschikbaar zijn dan de basisset, worden de juiste factoren toegepast op de beschikbare LC50- en NOEC-waarden; vervolgens wordt het laagste resultaat gebruikt voor afleiding van het ad hoc  $MTR$ .

b) De TGD geeft geen basisset voor blootstelling via lucht. De basis zoals hier gebruikt is gebaseerd op de INS-guidance (zie Traas, 2001) en bestaat uit primaire producenten (planten of (korst)mossen), ongewervelden en gewervelden. De TGD schrijft geen standaard factoren voor; er is hier gekozen voor analogie met afleiding van ad hoc  $MTR_{bodem}$  (Tabel 10). In het kader van de ad-hoc  $MTR$ -methode wordt, wanneer de basisset niet compleet is, en/of er alleen acute gegevens zijn, het ad hoc  $MTR_{lucht}$  altijd vergeleken met die op basis van equilibrium-partitie vanuit water, en wordt de meest kritische waarde hiervan genomen.

Tabel 7. *Conditie om een stof als potentieel bioaccumulatief te classificeren*<sup>a)</sup>

Karakteristieken	Conditie
Fysisch-chemisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{Log } K_{ow} &gt; 3</math> en molecuulgewicht <math>&lt; 700</math></li> <li>• Indicatie op basis van expert judgement</li> </ul>
(Organo)metalen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicatie op basis van literatuur/ experiment</li> </ul>

a) Een stof kan in potentie accumuleren in de voedselketen. Vogels en zoogdieren kunnen blootgesteld worden aan toxische stoffen via het voedsel. Dit proces wordt aangeduid als doorvergiftiging. Meer detail over de condities wordt gegeven in de EU-TGD.

Tabel 8. *Onzekerheidsfactoren ter voorkoming van doorvergiftiging*<sup>a)</sup>

$\text{Log } K_{ow}$ range	AF
3-4	2
4-5	5
5-8	10
8-9	3
> 9	1

a) Deze AFs zijn bedoeld voor die gevallen waarin er geen specifieke data zijn voor gewervelden. Het is mogelijk dat deze gegevens wel beschikbaar zijn in de humane beoordeling; dan kan de procedure worden gevolgd zoals geschreven in de INS guidance (Traas, 2001).

Tabel 9. Afleiding ad hoc  $MTR_{water}$  gebaseerd op toxiciteitsgegevens <sup>a)</sup>

Beschikbare data	Aanvullende criteria	ad hoc $MTR$ gebaseerd op	Onzekerheidsfactor
<b>Basisgroepen</b>	<b>Alg, Daphnia, vis</b>		
L(E)C50 voor 1 van de 3 basisgroepen	LC50(min) van soorten in basisgroepen	$L(E)C50_{min}$	10000
NOEC voor 1 van de 3 basisgroepen	NOEC(min) van soorten in basisgroepen	$NOEC_{min}$	1000
L(E)C50s voor 2 van de 3 basisgroepen	LC50(min) van 2 testen voor verschillende soorten in de basisgroepen	$L(E)C50_{min}$	3000
NOECs voor 2 van de 3 basisgroepen	NOEC(min) van 2 testen voor verschillende soorten in de basisgroepen	$NOEC_{min}$	300
NOECs voor basisset	Alg, Daphnia, vis	$NOEC_{min}$	100
<b>L(E)C50s voor basisset</b>	<b>Alg, Daphnia, vis</b>	$L(E)C50_{min}$	1000
Basisset + 1 x chronische tox (NOEC)	NOEC voor dezelfde taxonomische groep als de laagste L(E)C50 ?		
	Ja	$NOEC_{min}$	100
	Nee: $L(E)C50_{min}/1000 < NOEC_{aqua}/100$	$L(E)C50_{min}$	1000
	Nee: $L(E)C50_{min}/1000 \geq NOEC_{min}/100$	$NOEC_{min}$	100
Basisset + 2 NOECs	NOEC(min) voor dezelfde taxonomische groep als de laagste L(E)C50?		
	Ja: Daphnia of vis	$NOEC_{min}$	50
	Nee: $NOEC_{min} \leq LC50_{min}$	$NOEC_{min}$	100
	Nee: $LC50_{min} < NOEC_{min}$	$LC50_{min}$	100
Basisset + 3 NOECs	NOECs voor alg, Daphnia, vis?		
	Ja	$NOEC_{min}$	10
	Nee: $NOEC_{min}$ voor dezelfde taxonomische groep als de laagste L(E)C50 en $NOEC_{min} \leq LC50_{min}$	$NOEC_{min}$	10

Beschikbare data	Aanvullende criteria	<i>ad hoc MTR</i> gebaseerd op	Onzekerheidsfactor
	Nee: NOEC <sub>min</sub> niet van dezelfde taxonomische groep als de laagste L(E)C50 en NOEC <sub>min</sub> ≤ LC50 <sub>min</sub>	NOEC <sub>min</sub>	50
	Nee: NOEC <sub>min</sub> niet van dezelfde taxonomische groep als de laagste L(E)C50 en LC50 <sub>min</sub> < NOEC <sub>min</sub>	LC50 <sub>min</sub>	100

a) Het ad hoc MTR<sub>water</sub> is gebaseerd op de bepalende toxiciteitswaarde volgens het schema (kolom 3) gedeeld door de AF (kolom 4). Wanneer minder gegevens beschikbaar zijn dan de basisset, worden de juiste factoren toegepast op de beschikbare LC50- en NOEC-waarden; vervolgens wordt het laagste resultaat gebruikt voor afleiding van het ad hoc MTR.

Tabel 10. Afleiding ad hoc  $MTR_{\text{bodem}}$  gebaseerd op toxiciteitsgegevens<sup>a,b)</sup>

Beschikbare data	Aanvullende criteria	ad hoc $MTR$ gebaseerd op	Onzekerheidsfactor
<b>Basisgroepen</b>	<b>Planten, microorganismen (decomposers), ongewervelden (consumers)</b>		
NOEC voor 1 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) van soort in basisgroepen	$NOEC_{\min}$	1000
NOECs voor 2 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) van verschillende soorten in de basisgroepen.	$NOEC_{\min}$	300
NOECs voor 3 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) van verschillende soorten in de basisgroepen.	$NOEC_{\min}$	100
<b>L(E)C50s voor basisset<sup>b</sup></b>	<b>L(E)C50s uit minimaal 1 van de drie basisgroepen</b>	$L(E)C50_{\min}$	1000
Basisset + 1 x chronische tox (NOEC)	$L(E)C50_{\min}/1000 < NOEC_{\min}/100$	$L(E)C50_{\min}$	1000
	$L(E)C50_{\min}/1000 \geq NOEC_{\min}/100$	$NOEC_{\min}$	100
Basisset + 2 NOECs	$NOEC_{\min} < LC50_{\min}$ NOECs voor soorten uit 2 trofische niveau's	$NOEC_{\min}$	50
	Indien condities niet vervuld zijn, ga naar basis set + 1x NOEC		
Basisset + 3 NOECs	$NOEC_{\min} < LC50_{\min}$ NOECs voor soorten uit 3 trofische niveau's	$NOEC_{\min}$	10
	Indien condities niet vervuld zijn, ga naar basisset + 2x NOEC		

a) Het ad hoc  $MTR_{\text{bodem}}$  is gebaseerd op de bepalende toxiciteitswaarde volgens het schema (kolom 3) gedeeld door de AF (kolom 4). De AF-waarden die moeten worden toegepast wanneer er alleen NOECs beschikbaar zijn en geen LC50s, zijn ontleend aan Tabel 9. Wanneer minder gegevens beschikbaar zijn dan de basisset, worden de juiste factoren toegepast op de beschikbare LC50- en NOEC-waarden; vervolgens wordt het laagste resultaat gebruikt voor afleiding van het ad hoc  $MTR$ .

b) De TGD-basisset bestaat in principe uit primaire producenten (planten), decomposers (microorganismen) en consumers (vele soorten ongewervelde bodemfauna). De TGD laat voor bodem toe, dat de factor 1000 wordt gebruikt wanneer de basisset niet compleet is. Wanneer er echter maar één LC50 beschikbaar is, wordt het ad hoc  $MTR_{\text{bodem}}$  vergeleken met het ad hoc  $MTR_{\text{bodem}}$  op basis van equilibrium-partitie. In het kader van de ad hoc  $MTR$ -methode wordt, wanneer de basisset niet compleet is, en/of er alleen acute gegevens zijn, het ad hoc  $MTR_{\text{bodem}}$  altijd vergeleken met die op basis van equilibrium partitie. Dit is analoog aan de TGD-werkwijze voor sediment. De meest kritische waarde wordt genomen als ad hoc  $MTR_{\text{bodem}}$  (zie stappenschema).

Tabel 11. Afleiding ad hoc  $MTR_{\text{sediment}}$  gebaseerd op toxiciteitsgegevens<sup>a,b)</sup>

Beschikbare data	Aanvullende criteria	ad hoc $MTR$ gebaseerd op	Onzekerheidsfactor
<b>Basisgroepen</b>	<b>Sediment-bewonende organismen</b>		
NOEC voor 1 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) van soort in basisgroepen	$NOEC_{\min}$	1000
NOECs voor 2 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) van verschillende soorten in de basisgroepen.	$NOEC_{\min}$	300
NOECs voor 3 van de 3 basisgroepen <sup>a</sup>	NOEC(min) van verschillende soorten in de basisgroepen.	$NOEC_{\min}$	100
<b>L(E)C50s voor basisset<sup>b</sup></b>	<b>L(E)C50s van minimaal 1 soort behorende tot de basisgroepen</b>	$L(E)C50_{\min}$	1000
Basisset + 1 x chronische tox (NOEC)	$L(E)C50_{\min}/1000 < NOEC_{\min}/100$	$L(E)C50_{\min}$	1000
	$L(E)C50_{\min}/1000 \geq NOEC_{\min}/100$	$NOEC_{\min}$	100
Basisset + 2 NOECs	$NOEC_{\min} < LC50_{\min}$ en NOECs voor 2 soorten met verschillend leef- en voedselpatroon	$NOEC_{\min}$	50
	Indien condities niet vervuld zijn, ga naar basis set + 1x NOEC		
Basisset + 3 NOECs	$NOEC_{\min} < LC50_{\min}$ en NOECs voor 3 soorten met verschillend leef- en voedselpatroon	$NOEC_{\min}$	10
	Indien condities niet vervuld zijn, ga naar basisset + 2x NOEC		

a) Het ad hoc  $MTR_{\text{sediment}}$  is gebaseerd op de bepalende toxiciteitswaarde volgens het schema (kolom 3) gedeeld door de AF (kolom 4). De AF-waarden die moeten worden toegepast wanneer er alleen NOECs beschikbaar zijn en geen LC50s, zijn ontleend aan Tabel 9. Wanneer minder gegevens beschikbaar zijn dan de basisset, worden de juiste factoren toegepast op de beschikbare LC50- en NOEC-waarden; vervolgens wordt het laagste resultaat gebruikt voor afleiding van het ad hoc  $MTR$ .

b) De TGD geeft geen basisset voor blootstelling via sediment, maar specificceert wel dat de aanvullende chronische gegevens alleen leiden tot verlaging van de AF als het gaat om soorten 'met verschillend leef- en voedselpatroon'. Volgens de TGD wordt, wanneer er alleen acute gegevens voorhanden zijn, het ad hoc  $MTR_{\text{sediment}}$  altijd vergeleken met die op basis van equilibrium-partitie vanuit water. De meest kritische waarde hiervan wordt genomen als ad hoc  $MTR_{\text{sediment}}$ .



## Literatuur

- Ashby J, Tennant RW (1988) Chemical structure, Salmonella mutagenicity and extent of carcinogenicity as indicators of genotoxic carcinogenesis among 222 chemicals tested in rodents by the USA NCI/NTP. *Mutat. Res*, 204, 17-115.
- Bontje D, Traas TP, Mennes W (2005) A human exposure model to calculate harmonized risk limits. Model description and analysis. RIVM report 601501022, RIVM, Bilthoven, the Netherlands.
- EC (2004) European Union System for the Evaluation of Substances 2.0 (EUSES 2.0).
- ECB (2003) Technical Guidance Document on Risk Assessment. Report EUR20418 EN. European Commission, European Chemicals Bureau, Ispra, Italy.
- Europese Commissie (2001) Witboek Strategie voor een toekomstig beleid voor chemische stoffen. COM (2001) 88(01).
- Europese Commissie (2003) Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad inzake de registratie en beoordeling van en de vergunningverlening en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH), tot oprichting van een Europees Chemicaliënagentschap en tot wijziging van Richtlijn 1999/45/EG en Verordening (EG) {inzake persistente organische stoffen} Voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad tot wijziging van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad teneinde deze aan te passen aan Verordening (EG) van het Europees Parlement en de Raad inzake de registratie en beoordeling van en de vergunningverlening en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen.
- Europees Parlement (2000) Richtlijn 2000/60/EG van het Europees Parlement en De Raad van 23 oktober 2000 tot vaststelling van een kader voor communautaire maatregelen betreffende het waterbeleid. L 327.
- ILSI (2000) Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet. Workshop Report, 5-6 oktober 1999, International Life Sciences Institute (ILSI), Paris.
- ILSI (2003) Workshop on structure-based thresholds of toxicological concern. Working document en persoonlijke aantekeningen, International Life Sciences Institute (ILSI) March 2003, Wenen.
- Janssen PJCM, Speijers GJA (1997) Guidance on the derivation of maximum permissible risk levels for human intake of soil contaminants. RIVM report 711701006, RIVM,

Bilthoven, the Netherlands.

Janssen MPM, Traas TP, Rila JP, Van Vlaardingen PLA (2004) Guidance for deriving Dutch environmental risk limits from EU risk assessment reports of existing substances. RIVM report 601501020, RIVM, Bilthoven, the Netherlands.

Kroes R, Galli C, Munro I, Schilter B, Tran L.-A, Walker R, Wurtzen G (2000) Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: A practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Fd. Chem. Tox.* 38, 255-312.

Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, Van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G (2004) Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd. Chem. Tox.* 42, 65-83.

Lijzen JPA, Baars AJ, Otte PF, Rikken MGJ, Swartjes FA, Verbruggen EMJ, van Wezel AP (2001) Technical evaluation of the Intervention Values for soil/sediment and groundwater. RIVM report 711701023, RIVM, Bilthoven, the Netherlands.

Luttik R, Aldenberg T (1997) Extrapolation factors for small samples of pesticide toxicity data: special focus on LD50 values for birds and mammals. *Environ. Toxicol. Chem.* 16: 1785-1788.

Luttik R, De Zwart D (1999) Briefrapport deelproject extrapolatie factoren kleine aantallen. Interne rapportage, project Normstelling Stoffen (601501), RIVM Bilthoven, juli/october 1999.

McKay D, Shicu WY, Ma KC (2000) Physical-chemical properties and environmental Fate handbook (CD-ROM).

Posthumus R, Slooff W (2001) Implementatie van QSAR's in ecotoxicologische risicobeoordelingen. RIVM report 601516003, RIVM, Bilthoven, the Netherlands.

Sabljić A, Güsten H, Verhaar H, Hermens J (1995) QSAR modelling of soil sorption. Improvements and systematics of  $\log K_{oc}$  vs.  $\log K_{ow}$  correlations. *Chemosphere* 31, 4489-4514.

SCF (1999) Opinion on a programme for the evaluation of flavouring substances (expressed on 2 December 1999) Scientific Committee on Food. SCF/CS/FLAV/TASK/11 Final 6/12/1999. Annex I to the minutes of the 119<sup>th</sup> Plenary meeting.

Stara JF, Bruins RJF, Dourson ML, Erdreich LS, Hertzberg RC, Durkin PR, Pepelko WE (1987) Risk assessment is a developing science: approaches to improve evaluation of

- single chemicals and chemical/chemical mixtures. In: Vouk VB et al. (eds.) Methods for assessing the effects of mixtures of chemicals. UNEP/ILO/WHO International Programme of Chemical Safety, IPCS Joint Symposia 6. (SCOPE 30). John Wiley & Sons, Toronto. ISBN 0-471-91123-2.
- Traas TP (Ed.) (2001) Guidance document on deriving environmental risk limits. RIVM report 601501012, RIVM, Bilthoven, the Netherlands.
- Traas TP, Bontje DM (2005) Environmental Risk Limits for alcohols, glycols, and some other relatively soluble and/or volatile compounds. 2. Integration of human and ecotoxicological risk limits. RIVM report 601501027, RIVM, Bilthoven, the Netherlands.
- Verhaar HJM, Van Leeuwen CJ, Hermens JLM (1992) Classifying environmental pollutants. 1, Structure-activity relationships for prediction of aquatic toxicity. *Chemosphere*, 25 (4): 471-491.
- VROM (1989) Premises for risk management. Risk limits in the context of environmental policy. Second Chamber, session 1988-1989, 21137, no 5, 1989.
- VROM (2004) (Inter)nationale Normen Stoffen. <http://www.rivm.nl/stoffen-risico/newwordfiles/Werkwijze%20INS.pdf>.



## **Dankwoord**

Dit rapport is besproken in de wetenschappelijke klankbordgroep INS. De auteurs bedanken de leden van de klankbordgroep voor hun commentaar. Martien Janssen, Ruth Posthumus, Roel Fleuren en Eric Verbruggen (allen RIVM/SEC) worden bedankt voor het leveren van waardevolle bijdragen.



## Bijlage 1

Lijst van gebruikte termen en afkortingen

ADI	Acceptable Daily Intake
AF	Assessment factor / onzekerheidsfactor
ad hoc MTR	De term 'ad hoc' geeft in deze context aan dat het gaat om een waarde die niet is vastgesteld volgens de gebruikelijke, uitgebreide procedures, maar volgens een vereenvoudigde, conservatieve benadering.
AQG	Air Quality Guidelines
ATSDR	US Agency for Toxic Substance and Disease Registry
CAL-EPA	Californian EPA
CEPA	Canadian Environmental Protection Act
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
DV	Doorvergiftiging
DWQG	Drinking Water Quality Guidelines
EC50	Concentratie van een stof waarbij een effect wordt gevonden onder 50% van de testorganismen
ECB	European Chemicals Bureau
EHC	Environmental Health Criteria
EINECS	European Inventory of Existing Commercial Substances
EPA	Environmental Protection Agency (USA)
EqP	evenwichtspartitie
ESIS	European chemical Substances Information System.
EU	European Union
EUSES	European Union System for the Evaluation of Substances
FAO	Food and Agriculture Organization
HEDSET	Harmonized Electronic Data Set
HSDB	Hazardous Substances Data Base
HSG	Health and Safety Guides
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICSC	International Chemical Safety Card
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IRIS	Integrated Risk Information System
ITER	International Toxicity Estimates for Risk database
IUCLID	International Uniform Chemical Information Database
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues

$K_{oc}$	Organisch koolstof genormaliseerde bodem/water-partitiecoëfficiënt
$K_{ow}$	Octanol/water-partitiecoëfficiënt
$K_p$	Partitiecoëfficiënt
LC50	Concentratie van een stof waarbij sterfte optreedt onder 50% van de testorganismen
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
MRL	Minimal Risk Level
MTIL	Maximum threshold intake level
MTR	Maximaal toelaatbaar risiconiveau: concentratie die geacht wordt de mens, danwel alle soorten (conform de 5 <sup>e</sup> percentiel van een soortgevoeligheidsverdeling (SSD) van NOECs) in ecosystemen, te beschermen tegen ongewenste effecten.
MTT	Maximaal toelaatbare toevoeging: maximale concentratie die kan worden toegevoegd aan de achtergrondconcentratie zonder schadelijke effecten te veroorzaken
NIEHS	National Institute of Environmental Health Sciences (USA)
NIH	National Institutes of Health (USA)
NIOHS	National Institute for Occupational Health and Safety (USA)
NLM	National Library of medicine (USA)
NOAEL	No observed adverse effect level; zie NOEC
NOEC	No observed effect concentration: hoogste concentratie waarbij geen effect op testorganismen wordt gevonden
NTP	National Toxicology Programme (USA)
OECD	Organisation of Economical Cooperation and Development
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
QSAR	Quantitatieve structuur-activiteitsrelatie
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (NL)
RTECS	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
SIDS	Screening Information Data Set (High Production Volume Chemicals)
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry System
structural alert	Element in structuurformule dat aanleiding geeft tot vermoeden van een bepaald effect
SW	Streefwaarde
TCA	Toelaatbare concentratie in lucht
TDI	Tolerable daily intake
TERA	Toxicology Excellence for Risk Assessment
TRC	Threshold of Regulatory Concern
TTC	Threshold of toxicological concern



---

UNEP	United Nations Environment Programme
VR	Verwaarloosbaar risiconiveau: concentratie waarbij de te verwachten effecten op mens cq. Ecosysteem verwaarloosbaar zijn
WHO	World Health Organization



## Bijlage 2

Deze bijlage bevat een overzicht van informatiebronnen die kunnen worden geraadpleegd voor het bepalen van het ad hoc MTR. Het hier gepresenteerde overzicht is niet uitputtend. De vermelde links dateren van het moment van publicatie van dit rapport en zijn op termijn mogelijk niet meer actueel.

### Humaan

Naam van de bron (& uitgever)	Beschrijving	Beschikbaar via
HSDB (NLM / NIH)	HSDB is een zeer grote Amerikaanse database met veel informatie per stof. Humane toxicologie en ook milieutoxicologie. Prima eerste bron om het zoeken te beginnen. HSDB bevat van alle databases het grootste aantal stoffen. Informatie echter weinig gestructureerd: “platte” data die nadere bestudering nodig hebben om conclusies te kunnen trekken. Als HSDB niets oplevert, dan is er waarschijnlijk geen informatie over de stof in kwestie.	<a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/">http://toxnet.nlm.nih.gov/</a>
ATSDR Toxicological Profiles (ATSDR)	Volledige samenvatting van beschikbare toxiciteitsgegevens voor alle blootstellingsroutes. Voor de afzonderlijke blootstellingsroutes worden limietwaarden afgeleid.	<a href="http://www.atsdr.cdc.gov/mrls.html">http://www.atsdr.cdc.gov/mrls.html</a> (MRLs) <a href="http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles">http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles</a> (profiles)
CEPA Priority Substances Assessments (Environment- & Health-Canada)	Samenvattingen van toxiciteitsgegevens voor alle blootstellingsroutes; omvat tevens een evaluatie van de carcinogene eigenschappen (benadering vergelijkbaar met die, die in Nederland wordt gevolgd). Er worden limietwaarden afgeleid.	<a href="http://www.cenrce.org/eng/projects/cepa/">http://www.cenrce.org/eng/projects/cepa/</a>

Naam van de bron (& uitgever)	Beschrijving	Beschikbaar via
Chemiekaarten	Elke kaart gaat in op een bepaalde stof en bevat fysieke, chemische en medische aspecten die voor de veiligheid en gezondheid bij het werken met chemische stoffen van belang kunnen zijn. Tevens zijn de meest recente wijzigingen van de MAC-waarden en de etikettering opgenomen. In totaal zijn inmiddels 1287 chemiekaarten opgenomen	CD-ROM verkrijgbaar bij Uitgeverij Ten Hagen/Stam
CICAD (IPCS)	CICADs zijn beknopte samenvattingen van relevante informatie over mogelijke effecten van een stof op mens en milieu. Primair doel is beschrijven van hazard en de dose-response. CICADs bevatten slechts die informatie die cruciaal is voor risk assessment. De doorslaggevende studies zijn in voldoende detail beschreven om de getrokken conclusies te ondersteunen. CICADS worden ge-peer-reviewed door internationale deskundigen.	<a href="http://www.inchem.org/pages/cicads.html">http://www.inchem.org/pages/cicads.html</a>
EHC (WHO/IPCS)	Volledige samenvatting van beschikbare toxiciteitsgegevens voor alle blootstellingsroutes met evaluatie en conclusies voor alle blootstellingsroutes. In de regel worden geen limietwaarden afgeleid.	<a href="http://www.inchem.org/pages/ehc.html">http://www.inchem.org/pages/ehc.html</a>
ESIS (ECB)	Ontsluiting van zeer uitgebreide EU risk assessment reports, IUCLID database (heel beknopt, maar veel stoffen), EINECS, classificatie en Labelling volgens EC 67/548 ANNEX I, en andere systemen gekoppeld aan het EU Bestaande stoffen programma. ESIS geeft geen limietwaarden.	<a href="http://ecb.jrc.it/">http://ecb.jrc.it/</a>

Naam van de bron (& uitgever)	Beschrijving	Beschikbaar via
Geïntegreerde criteriadocumenten (RIVM)	Volledige samenvatting van beschikbare toxiciteitsgegevens met evaluatie en conclusies voor alle blootstellingsroutes. Zodra de data dit toestaan worden limietwaarden afgeleid.	<a href="http://www.rivm.nl/">http://www.rivm.nl/</a>
HSG (WHO)	Beknopte informatie in “leken-taal” voor beleidsmakers mbt risico’s door blootstelling aan stoffen. Geeft praktische adviezen over medische en administratieve zaken. Overzichten van allerlei advieswaarden.	<a href="http://www.inchem.org/pages/hsg.html">http://www.inchem.org/pages/hsg.html</a>
IARC Monographs (WHO)	Evaluatie van alle gegevens over carcinogeniciteit, leidend tot een conclusie en een classificatie met betrekking tot carcinogene eigenschappen. Monografieën omvatten ook een review van de genotoxiciteit en beperkte informatie over andere toxicologische eindpunten. Limiet waarden worden niet afgeleid.	<a href="http://www.iarc.fr">http://www.iarc.fr</a> <a href="http://monographs.iarc.fr">http://monographs.iarc.fr</a> <a href="http://www.inchem.org/pages/iarc.html">http://www.inchem.org/pages/iarc.html</a>
ICSC (IPCS-EU)	ICSCs geven essentiële informatie over chemische stoffen. Sterk gericht op blootstelling op de werkplek. Kan echter een opening zijn naar andere nuttige informatiebronnen.	<a href="http://www.inchem.org/pages/icsc.html">http://www.inchem.org/pages/icsc.html</a>
IRIS (US-EPA)	Beknopte presentatie van afleiding van orale en inhalatoire RfD / RfC voor chronische blootstelling. Beoordeling van carcinogeniteit en afleiding van unit risk. Bondige presentaties van hoofd- en ondersteunende studies.	<a href="http://www.epa.gov/iriswebp/iris">http://www.epa.gov/iriswebp/iris</a>

Naam van de bron (& uitgever)	Beschrijving	Beschikbaar via
JECFA Monographs (WHO/FAO)	Serie monografieën voor voedseladditieven en contaminanten. Kader en inhoud vergelijkbaar met JMPR monografieën voor pesticiden. Er worden orale limiet waarden afgeleid: ADIs voor additieven, TDIs voor contaminanten.	<a href="http://www.inchem.org/pages/jecfa.html">http://www.inchem.org/pages/jecfa.html</a>
JMPR Monographs (WHO/FAO)	Volledige samenvatting en evaluatie van toxiciteitsgegevens voor pesticiden; hoofdzakelijk worden orale gegevens in beschouwing genomen. Er worden limiet waarden voor orale blootstelling (i.e. ADIs) afgeleid.	<a href="http://www.inchem.org/pages/jmpr.html">http://www.inchem.org/pages/jmpr.html</a>
MTR-afleiding t.b.v. bodeminterventiewaarden (RIVM)	Beknopte evaluaties van toxicologische en andere informatie waaruit voor een groot aantal stoffen MTRs werden afgeleid.	<a href="http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf">http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf</a>
NTP (NIH-NIEHS)	NTP geeft informatie over carcinogeniteit en genotoxiciteit. Geen reviews maar testgegevens waaruit conclusies getrokken moeten worden.	<a href="http://ntp-server.niehs.nih.gov/">http://ntp-server.niehs.nih.gov/</a>
OEHHA Toxicity Criteria Database (Cal-EPA)	Geeft informatie over cancer potency, Acute reference level, Chronic reference level. Vergelijkbaar met IRIS (zie aldaar) maar met veel minder stoffen.	<a href="http://www.oehha.org/risk/chemicalDB/index.asp">http://www.oehha.org/risk/chemicalDB/index.asp</a>
RTECS (NIOHS)	Net als HSDB: platte data, maar informatie uitsluitend over humane toxicologie en veel minder uitgebreid. Wanneer er een HSDB-record is voor een stof kan RTECS terzijde blijven.	CD-ROM verkrijgbaar via <a href="http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/default.html">http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/default.html</a> <a href="http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html">http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html</a> (on-line toegankelijk na abonneren)

Naam van de bron (& uitgever)	Beschrijving	Beschikbaar via
SIDS (OECD-UNEP)	OECD: Gericht op het identificeren van mogelijke gevaarlijke stoffeigenschappen meer dan op het opstellen van initiële risk assessments. SIDS documenten bevatten algemene stof-informatie, informatie over blootstelling, lotgevallen in milieu en ecotoxiciteit, humane toxiciteitsgegevens. SIDS documenten geven geen limietwaarden.	<a href="http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/sidspub.html">http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/sidspub.html</a>
TERA (TERA)	Database met alle grenswaarden van US-EPA, ATSDR, Health Canada, WHO en RIVM. Tevens een beschrijving van de gegevens waarmee deze waarden zijn onderbouwd	<a href="http://www.tera.org/ITER">http://www.tera.org/ITER</a> .
AQG (WHO)	Beknopte samenvattingen van de meest relevante studies per eindpunt. Behandelt een beperkt scala van lucht-verontreinigende stoffen maar reviews zeer bruikbaar. Alleen de inhalatoire route wordt in beschouwing genomen. Waar mogelijk worden limietwaarden voor inhalatoire blootstelling afgeleid.	<a href="http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/AIQ/activities/20050222_2">http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/AIQ/activities/20050222_2</a>
DWQG (WHO)	Beknopte samenvattingen van de meest relevante studies per eindpunt. Behandelt een uitgebreid scala van contaminanten. Alleen de orale route wordt in beschouwing genomen. Waar mogelijk worden TDIs afgeleid. <a href="http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/en/">http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/en/</a>	<a href="http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines/en/">http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines/en/</a>

## Milieu

Naam van de bron (& uitgever)	Beschrijving	Beschikbaar via
ECOTOX US EPA (AQUIRE)	Database met toxiciteitsgegevens (LC50, NOEC, BCF) voor aquatische en terrestrische organismen. Lijst met gebruikte codes is te vinden onder helpfunctie. Invoerparameters: CAS-nr of chemische naam	<a href="http://cfpub.epa.gov/ecotox/">http://cfpub.epa.gov/ecotox/</a>
CERIJ (Chemical Evaluation and Research Institute of Japan) of MITI database (ministry of International Trade and Industry)	Databank met experimentele biodegradatie- en bioaccumulatie testen voor 894 chemische stoffen. Invoerparameter: CAS-nr.	<a href="http://qsar.cerij.or.jp/cgi-bin/QSAR/e_r_result_info.cgi">http://qsar.cerij.or.jp/cgi-bin/QSAR/e_r_result_info.cgi</a>
ECOSAR (Ecological Structure Activity Relationships) US EPA	Softwareprogramma voor de schatting van de toxiciteit (NOEC, LC50) voor verschillende aquatische organismen (vis, kreeftachtige, alg etc.) op basis van QSARs. Geeft tevens een indeling in chemische groepen. Invoerparameter: CAS-nr. Of SMILES-notatie.	<a href="http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm">http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm</a>
ESIS (ECB)	Ontsluiting van zeer uitgebreide EU risk assessment reports, IUCLID database (heel beknopt, maar veel stoffen), EINECS, classificatie en Labelling volgens EC 67/548 ANNEX I, en andere systemen gekoppeld aan het EU-Bestaande-stoffenprogramma. ESIS geeft geen limietwaarden.	<a href="http://ecb.jrc.it/">http://ecb.jrc.it/</a>
RIVM Ecotox-database	Dynamische database met ecotoxiciteitsgegevens	Vooralsnog niet openbaar beschikbaar