



Advies 15025A01 - Indicatief MTR lucht voor diethylether

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/260101/21/CC
Stof	Diethylether (CASnr. 60-29-7)
Datum aanvraag	03-02-2021
Datum rapportage	A00: 28-04-2021 A01: 05-01-2022
Auteur(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Marja Pronk (RIVM-VSP), Joke Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	22 april 2021
Status advies	Definitief Getoetst volgens interne RIVM-procedure, besproken in Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht op 07-09-2021 A01 – Dit is een aangepaste versie naar aanleiding van commentaar van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . De wijzigingen ten opzichte van de A00-versie zijn uitsluitend tekstueel.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof	2
3.2	Toepassing van de stof.....	3
4	Toxicologische informatie.....	4
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	4
4.2	Evaluatie.....	7
5	Conclusies	7
6	Status van dit advies/disclaimer	7
	Referenties	8
	Bijlage 1. Afkortingen	9
	Bijlage 2. Rapportageformulier diethylether	10

1 Inleiding

Voor het beoordelen van een emissie in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) afgeleid voor de stof:

- Diethylether (CASnr. 60-29-7)

2 Werkwijze

De afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015).

Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

3 Informatie over de stof

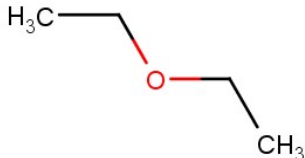
3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Diethylether
IUPAC-naam	Ethoxyethane
Synoniemen	1,1'-oxydiethane 1,1-oxydiethane DIETHYL ETHER Diethyl Ether Anhydrous (stabilized with BHT) ETHANE,1,1'-OXYBIS-ethoxy-ethane Ethoxyethane Ethylenzene DEE, Ether, Ethyl ether, ethoxyethane, Et2O
CAS-nummer	60-29-7
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 4 (H302), STOT SE 3 (H336), EUH066
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	-

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Potentiële ZZS, opgenomen op de CoRAP ³ o.a. vanwege verdenking carcinogeniteit, mutageniteit en reproductietoxiciteit
Molecuulformule	C ₄ H ₁₀ O
Smiles	O(CC)CC
Structuurformule	

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	74,12		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	64,9 g/L	20 °C	ECHA, 2021a
Dampspanning [Pa]	71,6 kPa	25 °C	ECHA, 2021a
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	125	Experimentele database	US EPA, 2014
Octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,89	Experimentele database	US EPA 2014

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 13% in lucht, 53% in water en 34% in bodem.

3.2 Toepassing van de stof

Diethylether is een kleurloze, zeer vluchtige, zeer brandbare vloeistof met een zoetige, licht penetrante, karakteristieke geur (SCOEL, 1991). Deze stof wordt gebruikt in de volgende producten: brandstoffen, laboratoriumchemicaliën, explosieven en extractiemiddelen (ECHA, 2017a). Deze stof heeft een industrieel gebruik dat resulteert in de vervaardiging van een andere stof (gebruik van tussenproducten).

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

³ Community Rolling Action Plan, hierin staan de stoffen die de komende jaren onder REACH zullen worden geëvalueerd. Zie ook <https://echa.europa.eu/nl/regulations/reach/evaluation/substance-evaluation/community-rolling-action-plan>

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties en de beoordeling door de registrant zoals opgenomen in het REACH registratiedossier.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof. Voor uitleg en afkortingen, zie tekst onder de tabel.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
US EPA, 1990	Orale RfD 0,2 mg/kg lg per dag	NOAEL 500 mg/kg lg per dag, UF 3000
ECHA, 2021a	DNEL _{Inhalatoir} : 54,5 mg/m ³ (lange termijn; systemische effecten; algemene bevolking)	Deze DNEL is voorgesteld door de registrant op basis van de IOEL voor diethylether en AF 2 (interspecies verschillen).

US EPA (1990) heeft een orale Referentie Dosis (RfD) van 0,2 mg/kg lg per dag afgeleid, gebaseerd op een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) van 500 mg/kg lg per dag met verminderd lichaamsgewicht in mannelijke ratten als kritisch eindpunt. In deze studie werden ratten via maagsonde blootgesteld aan 0, 500, 2000, of 3500 mg diethylether/kg lg per dag gedurende 13 weken. Er is een onzekerheidsfactor (UF) van 3000 toegepast op deze NOAEL. Deze is opgebouwd uit een interspecies factor van 10, een intraspecies factor van 10, een factor voor extrapolatie van subchronische naar chronische blootstelling van 10, en een extra factor 3 voor gebrek aan toxiciteitsgegevens in een tweede species en voor ontbreken van reproductietoxiciteitstudies (voortplanting/ontwikkeling).

In het REACH registratiedossier (ECHA, 2021a) is een inhalatoire Derived No Effect Level (DNEL) van 54,5 mg/m³ per dag gepresenteerd voor langdurige blootstelling voor de algemene bevolking. Deze waarde is afgeleid door de registrant op basis van een indicatieve Europese grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling (Indicative Occupational Exposure Limit – IOEL) van 308 mg/m³ (SCOEL, 1991; zie volgende alinea afleiding IOEL door SCOEL). De registrant rekent de IOEL om naar continue blootstelling voor de algemene populatie met de factoren 10/6,7 (correctie voor verschil in ademvolume (in m³ per 8 uur) tussen werkers en algemene bevolking); 8/24 (correctie voor blootstelling van 8 uur per dag naar 24 uur per dag) en 5/7 (correctie voor blootstelling van 5 dagen per week naar 7 dagen per week). Op het resultaat van 109 mg/m³ is een veiligheidsfactor (AF) van 2 toegepast voor de extrapolatie van de gemiddelde werker naar de gemiddelde mens (in de algemene populatie).

De IOEL is gebaseerd op een NOAEL van 308 mg/m³ voor nasale irritatie bij vrijwilligers (SCOEL, 1991). Hoewel de vrijwilligersstudie beperkingen heeft, was dit de enige beschikbare studie om een blootstellingsnorm via inhalatie voor werknemers af te leiden. SCOEL concludeert dat een IOEL van 308 mg/m³ ook tegen systemische effecten beschermt, aangezien de 90-dagen maagsonde studie in ratten (zie hierboven afleiding RfD door US EPA) wijst op een NOAEL van 1000 ppm (3080 mg/m³) voor systemische effecten. Onduidelijk is hoe SCOEL de omrekening van orale naar inhalatoire NOAEL heeft gedaan. Verder wordt opgemerkt dat SCOEL geen veiligheidsfactoren heeft toegepast op de NOAEL van 308 mg/m³, voor de beperkingen in de studie/dataset.

In maart 2017 is diethylether door Frankrijk op de CoRAP lijst geplaatst onder andere vanwege verdenking op carcinogeniteit, mutageniteit en/of reproductietoxiciteit (ECHA, 2017a). In juli 2017 heeft ECHA tijdens een compliance check de registrant om een 4-tal studies gevraagd (ECHA, 2017b). Het gaat om een in vitro genmutatietest in bacteriën, een 90-dagen inhalatiestudie in ratten, en twee orale prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudies (één in ratten, één in konijnen). De registrant had in zijn REACH registratiedossier voor deze eindpunten read-across toegepast met diisopropylether (CASnr. 108-20-3) en dimethyl ether (CASnr. 115-10-6). Deze read-across lijkt gerechtvaardigd omdat de stoffen allemaal tot dezelfde categorie van alifatische esters behoren. Echter, een read-across onderbouwing op basis van structurele overeenkomst en fysische-chemische eigenschappen voldoet niet aan de eisen van bijlage XI, punt 5.1 van REACH waardoor er een data gap is voor deze eindpunten. De gevraagde studies zijn inmiddels uitgevoerd en opgenomen in het REACH registratiedossier (ECHA, 2021a). Hoewel de resultaten van de gevraagde studies geen indicatie geven voor carcinogeniteit en ontwikkelingstoxiciteit, staat de stof nog steeds op CoRAP⁴. Voor de carcinogeniteit blijft er onzekerheid met betrekking tot de read-across met diisopropylether en met de metaboolt aceetaldehyde. Frankrijk zal een stofevaluatie uitvoeren. Verder staat er nog een inhalatoire extended one-generation reproduction toxicity (EOGRT) gepland om effecten op de voortplanting uit te kunnen sluiten.

Mutageniteit/genotoxiciteit

Een in vitro genmutatietest uit 2019 in bacteriën liet geen mutageniteit zien. Diethylether leverde ook negatieve resultaten op in een in vitro genmutatietest met muis lymfoma cellen (Kraft, 2010 zoals geciteerd in ECHA, 2021a) en in een in vivo micronucleustest met muizen (Donath, 2010 zoals geciteerd in ECHA, 2021a). De resultaten van een in vitro micronucleustest met humane lymfocyten waren dubbelzinnig (Hofman-Huther, 2010 zoals geciteerd in ECHA, 2021a).

⁴ Stand van zaken per 30-04-2021. Controleer de actuele status via <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table>

Subchronische blootstelling via inhalatie

In de 90-dagen inhalatiestudie uit 2020 werden ratten 6 uur per dag en 5 dagen per week blootgesteld aan 0, 500, 1000 of 1500 ppm diethylether. In deze studie werd de NOAEL gerapporteerd als 1500 ppm (4620 mg/m³) bij afwezigheid van waargenomen effecten (ECHA, 2021a).

Reproductietoxiciteit

Gegevens over mogelijke effecten van diethylether op de voortplanting ontbreken. In het REACH registratiedossier staat wel aangegeven dat er een inhalatoire extended one-generation reproduction toxicity (EOGRT) studie gepland is, maar zonder tijdsindicatie.

Voor ontwikkelingstoxiciteit zijn prenatale ontwikkelings-toxiciteitsstudies uitgevoerd in ratten en konijnen in 2020 (ECHA, 2021a). Ratten werden van dag 5 tot 15 van de dracht via maagsonde blootgesteld aan 0, 250, 500 of 1000 mg diethylether/kg lg per dag. De NOAEL voor maternale toxiciteit in deze studie is 500 mg/kg lg per dag vanwege afname van lichaamsgewicht, verminderde gewichtstoename en verminderde voedselconsumptie. De NOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit is 1000 mg/kg per dag wegens ontbreken van effecten bij de hoogst geteste dosering.

Konijnen werden van dag 6 tot 28 van de dracht via maagsonde blootgesteld aan 0, 80, 140 of 200 mg/kg lg per dag. De NOAEL voor maternale toxiciteit is 80 mg/kg lg per dag als gevolg van klinische symptomen en afname in lichaamsgewicht en voedselconsumptie. De NOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit is 200 mg/kg lg per dag, aangezien er geen nadelige effecten werden gezien bij de geteste doseringen.

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies beschikbaar. In het REACH registratiedossier is aangegeven dat er geen onderzoek naar carcinogeniteit vereist is omdat de stof niet is ingedeeld als mutageen en er vanuit onderzoeken bij herhaalde toedieningen geen aanwijzingen zijn van hyperplasie of preneoplastisch letsel.

Frankrijk heeft diethylether op de CoRAP lijst geplaatst onder andere vanwege een zorg om carcinogeniteit (ECHA, 2017a). Deze zorg komt voort uit de read-across vanuit diisopropylether. In een studie van Belpoggi et al. (2002) liet diisopropylether een toename zien van hemolymforeticulaire neoplasie bij mannelijke en vrouwelijke ratten die via maagsonde werden blootgesteld aan 0, 250 of 1000 mg/kg lg per dag gedurende 78 weken, 4 dagen per week. Deze studie wordt geciteerd in het REACH registratiedossier van diisopropylether (ECHA, 2021b), met de nodige kanttekeningen ten aanzien van onder andere studie-opzet en data-interpretatie. Het is dus niet duidelijk of de gerapporteerde effecten inderdaad zijn toe te schrijven aan diisopropylether. Aanvullende zorg is er vanuit acetaldehyde, één van de belangrijkste metabolieten van diethylether. Acetaldehyde heeft een geharmoniseerde indeling als Muta. 2 en Carc. 1B (ECHA, 2021a). Deze onzekerheid met betrekking tot de carcinogeniteit is de reden dat Frankrijk een stofevaluatie voor diethylether gaat uitvoeren. De

stofevaluatie is nog niet gestart en het is onbekend wanneer dit zal gebeuren. Vooralsnog is er op basis van negatieve genotoxiciteitstesten en het ontbreken preneoplastisch effecten in 90-dagen studie geen indicatie voor carcinogeniteit.

4.2 Evaluatie

Het is mogelijk om een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ af te leiden op basis van de 90-dagen inhalatiestudie met ratten. Deze recente 90-dagenstudie heeft de voorkeur boven de beperkte vrijwilligersstudie die door de SCOEL in 1991 is gebruikt voor het afleiden van een IOEL.

Voor het afleiden van een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ moet de subchronische NOAEL van 4620 mg/m^3 worden gecorrigeerd naar een blootstellingsduur van 24 uur per dag, 7 dagen in de week, wat resulteert in een tijdgecorrigeerde NOAEL van 825 mg/m^3 . Op basis van de beschikbare gegevens wordt vervolgens een veiligheidsfactor van 150 toegepast wat resulteert in een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $5,5 \text{ mg/m}^3$. De toegepaste veiligheidsfactor bestaat uit de volgende deelfactoren: 2,5 interspecies; 10 intraspecies; 2 subchronisch naar chronisch; 3 voor het ontbreken van volledige reproductietoxiciteitsdata en de verdere beperkingen in de dataset. Normaliter wordt voor dit laatste aspect een factor 10 gebruikt, maar er is wel een ontwikkelingsstudie en daarom is een lagere factor toegepast.

Hierboven is vermeld dat er onzekerheid is met betrekking tot carcinogeniteit door de vorming van acetaldehyde. Echter in de 90-dagen inhalatiestudie zijn geen effecten in de lever waargenomen en ook de genotoxiciteitstesten laten geen indicatie voor carcinogeniteit zien. Op basis hiervan wordt verwacht dat bij het voorgestelde $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor diethyl ether geen effecten zullen optreden als gevolg van de eventuele vorming van acetaldehyde.

5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt per stof het afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ weergegeven.

Stof (Cas nr.)	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$
Diethylether (CASnr. 60-29-7)	$5,5 \text{ mg/m}^3$

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het voorstel wordt als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

Referenties

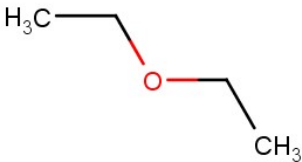
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM rapport 2015-0057.
- ECHA. 2021a. Registratiedossier diethyl ether. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14887>. (Geraadpleegd op 12-03-2021).
- ECHA. 2021b. Registratiedossier diisopropylether. Beschikbaar via <https://www.echa.europa.eu/nl/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/14887> (Geraadpleegd op 25 maart 2021).
- ECHA. 2017a. Justification Document for the Selection of a CoRAP Substance, Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/d682cb91-568f-7ba7-31dc-850b7a406ff5>. (Geraadpleegd op 12-03-2021).
- ECHA. 2017b. Decision on a compliance check. Diethyl ether. Decision number: CCH-D-2114363810-52-01/F. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/dossier-evaluation-status/-/dislist/substance/100.000.425> (Geraadpleegd op 23-03-2021).
- SCOEL. 1991. Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Diethyl ether. Report SEG/SUM/15B.
- US EPA. 2014. EPI suite. Washington, DC. US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SCR).
- US EPA. 1998. Integrated Risk Information System (IRIS). Online. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC. Beschikbaar via: http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0423_summary.pdf (Geraadpleegd op 12-02-2021).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
IOEL	Indicative Occupational Exposure Limit
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordening EU 1907/2006)
RfD	Referentie Dosis
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
UF	Uncertainty Factor
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Rapportageformulier diethylether

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	Diethylether
IUPAC-naam	Ethoxyethane
Synoniemen	1,1'-oxydiethane 1,1-oxydiethane DIETHYL ETHER Diethyl Ether Anhydrous (stabilized with BHT) ETHANE,1,1'-OXYBIS-ethoxy-ethane Ethoxyethane Ethylenzene DEE, Ether, Ethyl ether, ethoxyethane, Et2O
CAS-nummer	60-29-7
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 4 (H302), STOT SE 3 (H336), EUH066
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	-
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁵	Potentiële ZZS, opgenomen op de CoRAP ⁶ o.a. vanwege verdenking carcinogeniteit, mutageniteit en reproductietoxiciteit
Molecuulformule	C ₄ H ₁₀ O
Smiles	O(CC)CC
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	74,12		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	64,9 g/L	20 °C	ECHA, 2021a
Dampspanning [Pa]	71,6 kPa	25 °C	ECHA, 2021a
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	125	Experimentele waarde	US EPA, 2014

⁵ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

⁶ Community Rolling Action Plan, hierin staan de stoffen die de komende jaren onder REACH zullen worden geëvalueerd. Zie ook <https://echa.europa.eu/nl/regulations/reach/evaluation/substance-evaluation/community-rolling-action-plan>

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	1,05	20 °C QSAR (KOWWIN)	ECHA, 2021a
	0,89	Experimentele waarde	US EPA, 2014

3. TOXICITEIT

3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL_{Inhalatie}

Schema 1: Afleiding van i-HL (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m ³ /mol of is stof een zout?	Nee → i-HL _{Inhalatie}
	Evaluatie carcinogeniteit	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → 5
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	
4	Is het orale en/of inhalatoire 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico te bepalen?	
	Humane toxiciteit	
5	Is er een bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Nee → 6
6	Is er een bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Nee → 7 (wel een orale RfD, maar geen inhalatoire)
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL _{Inhalatie} mogelijk afleidbaar is?	Ja → 8
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL _{Inhalatie} op?	Ja → Afleiding volgens schema 2
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL	

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → $AF_1 = 10$ (oraal), 2,5 (inhalatie); $AF_2 = 10$
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Nee → $AF_3 = 2$
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → $AF_4 = 1$
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Nee → $AF_5 = 3$ (2 prenatale ontwikkelings-toxiciteitsstudies, maar geen fertiliteitsstudie)
5	Is de stof mogelijk genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → $AF_6 = 1$
6a	Is afleiding van overall NOAEL of BMDL uit dierstudies mogelijk?	Ja → $AF_7 = 1$
6b	Is afleiding van acceptabele overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	
7	Bepaal overall AF	$AF_{\text{totaal}} = 2,5 \times 10 \times 2 \times 3$
8	Is AF totaal ≤ 10000	Ja → $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}} = \text{NOAEL}/AF_{\text{totaal}} = 825/150 = 5,5 \text{ mg/m}^3$