



Advies 16356A01 - Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor Helional

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

Tabel 1. Rapportagegegevens

Projectnummer RIVM	M/270101/24/DR en M/270101/25/DR
Dossiercode	16356
Rapportnummer	2025-1084
Datum rapportage	A00: 11-11-2025 A01: 12-01-2026
Auteur(s)	Tim Verbruggen
Toetsers, datum	Gerlienke Schuur, 14-10-2025
Goedkeuring, datum	Martine Bakker, 06-11-2025
Versie en status RIVM-advies	A01: Dit advies vervangt versie A00 van 11-11-2025. Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen naar aanleiding van bespreking in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> , de conclusie is niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Toepassing van de stof.....	2
3.2	Kenmerken van de stof	2
4	Toxicologische informatie.....	4
4.1	Beoordelingen door RIVM en andere instanties	4
4.2	Toxicologisch profiel	4
4.3	Evaluatie.....	7
5	Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde	8
6	Conclusies	8
7	Status van dit advies/disclaimer	8
	Referenties	9
	Bijlage 1. Afkortingen	10
	Bijlage 2. Rapportageformulier Helional.....	11

1 Inleiding

Binnen het project Bescherming drinkwater en -bronnen, onderdeel Chemische stoffen bij drugsdumpingen en drinkwaterrichtwaarden (M/270101/25/DR) leidt het RIVM in opdracht van het ministerie van IenW indicatieve drinkwaterrichtwaarden af van synthetische drugsgelateerde stoffen gevonden bij drugsdumpingen. In onderliggend advies is de drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor helional (CAS 1205-17-0).

De hier afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde is een advieswaarde en heeft geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van normen (zie ook Hoofdstuk 7).

2 Werkwijze

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is een gezondheidskundig onderbouwde veilige risicogrens voor een stof in drinkwater. Deel 5 van de online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieurisicogrenzen op de website Risico's van Stoffen¹ beschrijft de methodiek van afleiding van deze indicatieve risicogrens (RIVM, 2025). De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd op de indicatieve gezondheidskundige grenswaarde voor orale inname (i-MTR_{oraal}). Deel 3 van de online handleiding Indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van stoffen² beschrijft de methodiek voor het afleiden van MTR's, zoals het i-MTR_{oraal} (RIVM, 2024). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemde handleidingen.

3 Informatie over de stof

3.1 Toepassing van de stof

Helional is een synthetische geurstof. Binnen REACH geregistreerde toepassingen van helional voor consumenten en/of professionals zijn gebruik in was- en reinigingsmiddelen, polijstmiddelen en wax, parfums en geurstoffen, cosmetica en producten voor persoonlijke verzorging, en biociden (ECHA, 2022).

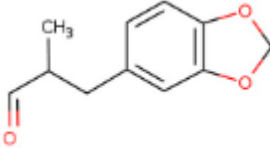
3.2 Kenmerken van de stof

In de tabellen 2 en 3 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2024) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris op de ECHA website (geraadpleegd op 25-09-2025). De informatie over fysisch-chemische eigenschappen en milieugedrag is aangevuld met schattingen van het model EPI Suite (US EPA, 2000-2012).

¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

² <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

Tabel 2. Identiteit en status

Stofnaam	Helional
IUPAC-naam	3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methylpropanal
Synoniemen	α -methyl-1,3-benzodioxole-5-propionaldehyde; 2-Methyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propanal
CAS-nummer	1205-17-0
Geharmoniseerde classificatie ³	Skin Sens. 1B (H317)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ⁴	Skin Sens. 1 (H317) Skin Irrit. 2 (H315) Eye Irrit. 2 (H319) STOT SE 3 (H335) STOT RE 2 (H373) Repr. 2 (H361)
(potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁵	Geen (p)ZZS
Molecuulformule	C ₁₁ H ₁₂ O ₃
SMILES	CC(CC1=CC2=C(C=C1)OCO2)C=O
Structuurformule	

Tabel 3. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2024), aangevuld met EPI Suite (US EPA, 2000-2012)

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	192,21		ECHA, 2024
Oplosbaarheid in water [mg/L]	934	Bij 20 °C	ECHA, 2024
Dampspanning [Pa]	0,092	Bij 23 °C	ECHA, 2024
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,06	Bij 25 °C	US EPA, 2000-2012
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	Ca. 2,4	Bij 25 °C	ECHA, 2024

³ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

⁴ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

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/>

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door RIVM en andere instanties

Voor helional zijn geen drinkwaterrichtwaarden of gezondheidkundige grenswaarden afgeleid door het RIVM of andere erkende (inter)nationale instanties.

4.2 Toxicologisch profiel

Hieronder worden per relevant eindpunt de belangrijkste studies uit het registratiedossier (ECHA, 2024) samengevat. In 2020 heeft het Research Institute of Fragrance Materials (RIFM) een veiligheidsbeoordeling uitgevoerd voor helional (Api et al., 2020), waarin deels dezelfde studies zijn gebruikt als aanwezig in het registratiedossier.

In 2022 heeft het RAC de stof beoordeeld als Skin Sens. 1B (ECHA, 2022). Hierbij bevatte het CLH dossier alleen het eindpunt huidsensibilisatie.

4.2.1 Huidsensibilisatie

Helional werd positief bevonden in de *in vitro* Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) en de KeratinoSens-test.

In een lokale lymfeklierassay bij muizen (LLNA) bleek helional een sensibiliserend effect te hebben met een EC₃-waarde van 16,4% of 4100 µg/cm².

In een humaan insult patchtest (HRIPT) met 10% of 11810 µg/cm² helional in een 1:3 ethanol:DEP vehikel, werden bij geen van de 109 vrijwilligers reacties die wijzen op sensibilisatie waargenomen (Api et al., 2010).

4.2.2 Toxiciteit na herhaalde blootstelling

In een "Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test" (OECD TG 422) werden Sprague Dawley ratten (n=12/geslacht/groep) blootgesteld aan 0, 100, 300 en 750 mg helional/kg lg/dag via maagsonde gedurende 42-63 dagen. Extra vrouwtjes ratten (n=10) werden gebruikt in de controle en hoogste dosering groepen voor een niet-parende groep. Mannetjes ratten werden blootgesteld gedurende 42 dagen (14 dagen voor het paren en 28 dagen na de start van het paren), parende vrouwtjes ratten werden blootgesteld gedurende 63 dagen (14 dagen voor het paren, gedurende het paren en de dracht tot dag 13 van de lactatie) en niet-parende vrouwtjes gedurende 42 dagen. In de controle en hoogste dosering groepen werden 5 ratten/geslacht gebruikt als recovery groep voor 14 dagen. In mannetjes en parende vrouwtjes werd bij 750 mg/kg lg/dag op dag 22 een statistisch significante afname van de lichaamsgewichttoename en voedselconsumptie gevonden. Bij niet-parende vrouwtjes werd bij 750 mg/kg lg/dag een significante verhoging van het lichaamsgewicht waargenomen maar ook een verlaging van de voedselconsumptie. Geen verschillen in deze parameters werden waargenomen in de recovery groep. Volgens de auteurs werden deze effecten op het lichaamsgewicht en voedselconsumptie als stofgerelateerd beschouwd maar niet als ernstig. Bij beide geslachten

werd bij 750 mg/kg lg/dag eosinofiele granulariteit in levercellen geobserveerd en bij parende vrouwtjes atrofie van de thymus (en dus een NOAEL van 300 mg/kg lg/dag). Stofgerelateerde veranderingen waargenomen in reproductie- en ontwikkelingsparameters zijn samengevat bij paragraaf 4.2.4 Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er is ook nog een *in vivo* sub-chronische dermale studie en een *in vitro* dermale absorptiestudie uitgevoerd. Bij het afleiden van een i-MTR_{oraal} worden deze studies niet gebruikt omdat er orale studies aanwezig zijn en daarom zijn deze studies niet uitgewerkt.

4.2.3 *Mutageniteit en carcinogeniteit*

Drie *in vitro* en één *in vivo* mutageniteitsstudies zijn uitgevoerd voor helional. In een Ames test werden geen verhoogd aantal mutant koloniën geobserveerd bij concentraties tot en met 5000 µg/plaat in zowel aanwezigheid als afwezigheid van metabole activatie.

In een *in vitro* studie met L5178Y mouse lymphoma cellen werden geen verhoogd aantal mutanten gezien bij concentraties tot en met 240 µg/mL in het eerste en concentraties tot en met 320 µg/mL tweede experiment in zowel aanwezigheid als afwezigheid van metabole activatie⁶.

In een *in vitro* chromosoom aberratietest werden Chinese hamster eierstokcellen blootgesteld voor 4 uur (tot 500 µg/mL) en 20 uur (tot 180 µg/mL) in afwezigheid van metabole activatie en 4 uur (tot 500 µg/mL) in de aanwezigheid van metabole activatie. De stof was positief voor de inductie van structurele chromosoomafwijkingen en negatief voor de inductie van numerieke chromosoomafwijkingen (Api et al., 2010)⁷.

In een *in vivo* micronucleustest met mannelijke en vrouwelijke IRC muizen werden beenmergcellen verzameld na 24 en 48 uur na blootstelling aan 181, 362 en 725 mg/kg lg via een intraperitoneale injectie. Er werd geen verhoogde incidentie van micronucleaire polychromatische rode bloedcellen geobserveerd. De auteurs concluderen dat de *in vitro* resultaten niet van toepassing zijn *in vivo* (Api et al., 2010).

Op basis van de *in vitro* en *in vivo* resultaten werd geconcludeerd door Api et al. (2010) dat helional niet genotoxisch is. Het RIVM is het met deze conclusie eens.

Er zijn geen studies voor het eindpunt carcinogeniteit beschikbaar.

4.2.4 *Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit*

In een ontwikkelingstoxiciteitsstudie (OECD TG 414) werden vrouwtjes Sprague Dawley ratten (n=25/groep) blootgesteld aan 0, 62, 125 en 250 mg helional/kg lg/dag via maagsonde gedurende dagen 7 tot en met 17 van de dracht. Autopsie werd uitgevoerd op dag 21 van de

⁶ Deze studie wordt wel genoemd in het registratiedossier maar is niet meegenomen in de RIFM veiligheidsbeoordeling.

⁷ Deze studie heeft een "data waiving" in het registratiedossier maar wordt wel benoemd in de RIFM veiligheidsbeoordeling.

dracht. Er werden geen effecten gevonden op levensvatbaarheid, klinische symptomen, lichaamsgewicht en voedselconsumptie, als ook op het aantal corpora lutea, aantal innestelingsplekken, levende en dode foetussen en vroege of late resorptie. Er werden geen stofgerelateerde effecten waargenomen bij de foetussen (variaties of afwijkingen). Daarom werd de NOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit vastgesteld op ≥ 250 mg/kg lg/dag (ECHA, 2024).

In een "Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test" (OECD TG 422) werden Sprague Dawley ratten ($n=12$ /geslacht/groep) blootgesteld aan 0, 100, 300 en 750 mg helional/kg lg/dag via maagsonde voor 42-63 dagen. Zie paragraaf 4.2.2 Toxiciteit na herhaalde blootstelling voor details ten aanzien van de uitvoer van de studie en de algemene toxische effecten zoals waargenomen in deze studie.

In de 750 mg/kg lg/dag groep (hoogste dosering) was een trend tot een afname van het aantal en verlenging van oestruscycli en een toename van het percentage vrouwtjes dat afwijkingen in de oestruscycli vertoont. In de hoogste doseringsgroep waren er 4 vrouwtjes met een verlies van het volledige nest op dag 0 van de lactatie, met dus een statistisch significant hoger post-implantatieverlies (59,9% versus 16,4% in de controlegroep), gemiddeld aantal levend geboren jongen (5,6 versus 13,3 in de controlegroep) en lager levendgeboorte-index (42,0% versus 92,8% in de controlegroep). Verder waren er nog 2 vrouwtjes in de hoogste doseringsgroep met een volledige nestverlies tijdens het begin van de lactatieperiode, wat resulteerde in een significante daling in de viabiliteitsindex op dag 4 van de lactatie (42,1% versus 89,2%⁸ in de controlegroep). Ook in de 300 mg/kg bw/day was de viabiliteitsindex verlaagd (69,8 versus 89,9%⁹ in de controlegroep). Een statistisch significante vermindering van het lichaamsgewicht van de jongen bij de geboorte werd gevonden in de mid en hoogste dosering (met ongeveer 22 en 40% respectievelijk).

Daarnaast lieten vrouwtjes acinaire involutie van de melkklieren (300 en 750 mg/kg lg/dag) en gravid corpus luteum in de eierstokken (300 en 750 mg/kg lg/dag) zien.

Op basis van de bovengenoemde effecten werd door de auteurs de NOAEL voor reproductietoxiciteit voor mannetjes vastgesteld op 750 mg/kg lg/dag en voor vrouwtjes en pups op 100 mg/kg lg/dag (Api et al., 2020).

Er is ook nog een *in vivo* sub-chronische dermale studie (met evaluatie van reproductieparameters) uitgevoerd. Bij het afleiden van een i -MTR_{oraal} wordt deze studie niet gebruikt omdat er orale studies aanwezig zijn en daarom is deze studie niet uitgewerkt.

Opgemerkt wordt dat de registrant onder REACH naar aanleiding van een zogenaamde compliance check door het Europese Chemicaliën Agentschap (ECHA) gevraagd is om een aanvullende orale prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie (PNDT) uit te voeren (ECHA, 2025) omdat

⁸ Er is een inconsistentie in de waarde voor de levensvatbaarheidsindex voor de controlegroep in de tekst van Api et al. (2020).

⁹ Zie bij voetnoot 8.

in de aanwezige PNDT de blootstellingsduur (7-17 dagen) gedurende de dracht niet voldoet aan de huidige test guideline. Deze moet gedurende dag 5 tot en met 19 van de dracht zijn. Deze studie is op dit moment nog niet beschikbaar.

4.3 Evaluatie

Er is geen drinkwaterrichtwaarde of gezondheidkundige grenswaarde afgeleid door het RIVM of andere erkende (inter)nationale instanties. Daarom zal op basis van de huidige methodiek die beschreven is in de handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 3 een $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ afgeleid worden.

Volgens de handleiding moet bij het afleiden van een nieuw $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ altijd aandacht gegeven worden aan genotoxiciteit. Uit de beschikbare toxiciteitsstudies blijkt dat helional niet genotoxisch is en daarom zal een kankerrisicobenadering ook niet uitgevoerd worden.

De stof is geclassificeerd als Skin Sens. 1B (ECHA, 2022). Uit studies naar huidsensibilisatie kan geen Point of Departure (PoD) worden geïdentificeerd die bruikbaar is als basis voor de afleiding van een $i\text{-MTR}$ (volgens handleiding RIVM (2024)).

Helional laat toxiciteit zien na herhaalde blootstelling. Op basis van de beschikbare studies blijken eosinofiele granulariteit in levercellen en atrofie van de thymus de meest kritische effecten te zijn. De hierop afgeleide NOAEL van 300 mg/kg lg/dag kan gebruikt worden voor de afleiding van de $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ (zie handleiding RIVM). Bij de afleiding van de MTR wordt een totale AF van 600 meegenomen, gebaseerd op blootstellingsduur van semi-chronisch naar chronisch (AF 2), allometrische schaling (ASF, AF 4 voor de rat), overige interspecies verschillen (AF 2,5), intraspecies verschillen (AF 10) en data-lacunes voor ontwikkelingseffecten (AF 3; omdat de huidige ontwikkelingstoxiciteitsstudie een te korte blootstellingsperiode heeft gehanteerd en dus niet voldoet aan de test guideline) omdat de huidige ontwikkelingstoxiciteitsstudie een te korte blootstellingsperiode heeft gehanteerd en dus niet voldoet aan de huidige test guideline. Dit resulteert in een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ van 0,5 mg/kg lg/dag.

De stof laat ook reproductietoxische effecten zien, zowel op fertiliteit als op ontwikkelingstoxiciteit. Op basis van de beschikbare studies blijken reproductietoxische effecten zoals acinaire involutie van de melkklieren en gravid corpus luteum in de eierstokken, en effecten op de pups m.b.t. sterfte en lichaamsgewicht de meest kritische effecten te zijn. Als PoD voor reproductietoxische effecten kan de NOAEL van 100 mg/kg lg/dag gebruikt worden bij de afleiding van de $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ (zie handleiding). De NOAEL wordt nog wel gecorrigeerd voor een totale AF van 300 gebaseerd op allometrische schaling (ASF, AF 4 voor de rat), overige interspecies verschillen (AF 2,5), intraspecies verschillen (AF 10) en data-lacunes voor ontwikkelingseffecten (AF 3). Dit resulteert in een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ van 0,33 mg/kg lg/dag.

Omdat de laagste $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ gekozen moet worden, wordt de waarde voor reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit van 0,33 mg/kg lg/dag overgenomen als $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$.

Bij de afleiding wordt geen rekening gehouden met eventuele effecten van geur en smaak.

5 Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ van 0,33 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan toelaatbare inname:

$$i\text{-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{i\text{-MTR}_{\text{oraal}} \times 70 \times 0,2}{2} = 2,3 \text{ mg/L}$$

6 Conclusies

In onderstaande tabel is de geadviseerde indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel 4. Geadviseerde indicatieve drinkwaterrichtwaarde

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Helional (1205-17-0)	2,3 mg/L

7 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld in het kader van project Bescherming drinkwater en -bronnen, onderdeel Chemische stoffen bij drugsdumpingen en drinkwaterrichtwaarden (M/270101/25/DR) waarin het RIVM in opdracht van het ministerie van IenW indicatieve drinkwaterrichtwaarden afleidt van synthetische drugserelateerde stoffen.

Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). De indicatieve drinkwaterrichtwaarde geldt als een advieswaarde voor het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen. Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

Referenties

Api, A. M., Belsito, D., Biserta, S., Botelho, D., Bruze, M., Burton, G. A., Jr, Buschmann, J., Cancellieri, M. A., Dagli, M. L., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A. D., Gadhia, S., Jones, L., Joshi, K., Lapczynski, A., Lavelle, M., Liebler, D. C., Na, M., ... Tsang, S. (2020). RIFM fragrance ingredient safety assessment, α -methyl-1,3-benzodioxole-5-propionaldehyde, CAS Registry Number 1205-17-0. Food and chemical toxicology, 144 Suppl 1, 111685.

ECHA (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nr. ECHA-2010-G-19-EN. Beschikbaar via https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258?t=1353935239897

ECHA (2022). RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Helional. <https://echa.europa.eu/documents/10162/e8c418c1-4203-e9f0-5bdb-3796ebb4d2a1>

ECHA (2024). Registratiedossier α -methyl-1,3-benzodioxole-5-propionaldehyde (Helional, CAS: 1205-17-05). Datum laatste update 22-03-2024. Geraadpleegd op 25-09-2025.

ECHA (2025). Decision on a compliance check. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/e6ecc9ff-b199-fc3c-562e-f31c2ae8d814>

RIVM (2024). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 3. Humane toxiciteit – Toelichting <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

RIVM (2025). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 5. Afleiding van risicogrenzen per compartiment <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

US EPA (2000-2012). EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
ASF	Allometrische schalingsfactor
CLH	Harmonised classification and labelling
ECHA	European Chemicals Agency
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
Nvt	Niet van toepassing
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PoD	Point of Departure
RAC	Risk Assessment Committee
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordening EU 1907/2006)
RIFM	Research Institute for Fragrance Materials
US EPA	United States Environmental Protection Agency

Bijlage 2. Rapportageformulier Helional

1. TOXICITEIT

1.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-MTR_{oraal}

Schema 1: Afleiding van humaan i-MTR_{oraal} (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is/zijn bestaande gezondheidskundige grenswaarde(n) beschikbaar?	Nee → 3
2	Kan een bestaande gezondheidskundige grenswaarde worden overgenomen?	Nvt
3	Zijn er relevante toxiciteitsgegevens beschikbaar (inclusief read-across)?	Ja → 4
4	Bepaal orale i-MTR volgens schema 2. Voor genotoxische carcinogene stoffen bepaald ook i-MTR _{KRB} .	Selecteer laagste als humaan i-MTR

Schema 2: Afleiding humaan i-MTR_{oraal} uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is PoD beschikbaar/afleidbaar voor kritische effect uit toxicologische dataset van de stof?	Ja → 4
2	Is PoD beschikbaar/afleidbaar voor vergelijkbare stof (read-across)?	Nvt
3	Betreft de stof een (actieve stof) in geneesmiddelen?	Nvt
4	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit een kritische studie met de juiste blootstellingsroute?	Ja → gebruiken
5	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit een kritische studie met de juiste blootstellingsduur?	Ja → AF ₁ = 1
6	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit toxicologische studies (BMDL(C) of NOAEL(C))?	Ja → AF ₂ = 1
7	Selecteer intra- en interspecies factor op basis van de diersoort in de kritische studies	AF ₃ = 2,5 x ASF (oraal) ¹⁰ = 10 AF ₄ = 10
8	Zijn afdoende parameters (biochemisch, histopathologisch, hematologisch, urinair) meegenomen?	Ja → AF ₅ = 1
9	Is er informatie over ontwikkelings- en/of voortplantingstoxiciteit beschikbaar?	Nee → AF ₆ = 3 (data-lacunae voor ontwikkelingseffecten)
10	Is de stof mogelijk genotoxisch op basis van uitgevoerde genotoxiciteitsonderzoek, maar ontbreekt een chronische studie?	Nee → AF ₇ = 1
11	Bepaal overall AF	AF _{totaal} = 1 x 1 x 10 x 10 x 1 x 3 x 1 = 300

¹⁰ rat 4; muis 7; hamster 5; cavia 3; konijn 2,4; aap 2; hond 1,4