



Advies 14729A01

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/260101/19/CC
Stof	Ethanal (aceetaldehyde) (CAS 75-07-0)
Datum aanvraag	05-02-2019
Datum rapportage	versie 1 A00: 04-04-2019 versie 2 A01: 29-09-2019
Auteur(s)	Valerie van de Weijert (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP), Joke Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	03-04-2019
Status	DEFINITIEF: In deze versie zijn de opmerkingen verwerkt van de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht. Het eerder gerapporteerde i-MTR is niet gewijzigd, de aanpassingen zijn: <ul style="list-style-type: none">• Tekstuele aanpassingen en verduidelijkingen.• Rapportage format

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.....	3
4.1	Beoordelingen door andere instanties	3
4.2	Evaluatie.....	7
5	Conclusies	7
6	Status van dit advies/disclaimer	7
	Referenties.....	8
	Bijlage 1. Afkortingen	10
	Bijlage 2. Rapportageformulier ethanal	11
	Bijlage 3. Kwantitatieve kankerrisicoschatting voor ethanal op basis van Woutersen et al. (1985).....	13
	Bijlage 4. Kwantitatieve kankerrisicoschatting voor ethanal op basis van Woutersen et al. (1985).....	14

1 Inleiding

Voor het beoordelen van luchtverontreiniging in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP voor de volgende stof een humane indicatieve MTR-waarde voor inhalatoire blootstelling (humane i-MTR_{lucht}) en de daarbij behorende VR-waarde (humane i-VR_{lucht}) afgeleid:

- Ethanal (aceetaldehyde) (CAS 75-07-0)

2 Werkwijze

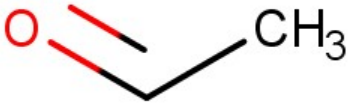
De afleiding van de humane indicatieve MTR voor lucht is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar dit RIVM-rapport. De afleidingswijze van een Verwaarloosbaar Risiconiveau (VR) is het MTR/100.

3 Informatie over de stof

3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van ethanal (aceetaldehyde) (CAS 75-07-0) samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit REACH registratie en Classificatie & Labelling inventaris. Voor details zie bijlage 2.

Tabel 1. Identiteit en Classificatie

Stofnaam	aceetaldehyde
IUPAC-naam	acetaldehyde; ethanal
Synoniemen	-
CAS-nummer	75-07-0
Geharmoniseerde classificatie	H224, H319, H335, H341, H350
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS)	ZZS, de stof geclassificeerd is als Carc. 1B volgens CLP (13de ATP, Commission Regulation (EU) 2018/1480).
Molecuulformule	C ₂ H ₄ O
Smiles	O=CC
Structuurformule	

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	44		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1x10 ⁶ mg/L	25 °C	EPI Suite
Dampspanning [Pa]	120,2 kPa	25 °C	REACH-registratie
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	6,7	Geschat	EPI Suite
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,63		REACH-registratie

Ethanal (CAS 75-07-0) is bij kamertemperatuur een kleurloze zeer vluchtige vloeistof met een stekende geur (Chemiekaarten 2018). De dampspanning bij 20 °C is 1007 mbar (100,7 Pa) (zeer vluchtig). De damp is zwaarder dan lucht en kan peroxiden vormen aan de lucht, met kans op brand en explosies. Onder invloed van UV-licht wordt in de atmosfeer explosief ethanal monoperacetaat gevormd. Bovendien tast ethanal rubber en kunststoffen aan (Chemiekaarten 2018).

3.2 Toepassing van de stof

Het voorstel voor geharmoniseerde classificatie onder CLP (ECHA 2015) vermeldt dat ethanal wordt gebruikt als intermediair voor de productie van verschillende chemische stoffen, zoals ethylacetaat, azijnzuur, perazijnzuur, chlooraal, alkylaminen en pyridinen. De stof wordt ook gebruikt als oplosmiddel in de rubber-, looi- en papierindustrie, als conserveermiddel voor fruit en vis en voor de productie van parfum, verf, plastics en het verzilveren van spiegels.

Ethanal is een stof die door het menselijk lichaam zelf wordt aangemaakt tijdens het stofwisselingsproces, bijvoorbeeld bij de afbraak van alcohol. Ook komt ethanal voor in de natuur als chemisch bijproduct in planten en veel organismen. Bovendien is de stof aanwezig in veel etenswaren, zoals fruit, koffie en brood. Soms wordt ethanal ook toegevoegd als smaakstof.

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door andere instanties

Volgens de handleiding wordt als eerste nagegaan of het RIVM of andere erkende instanties humaan-toxicologische risicogrenzen hebben gepubliceerd die bruikbaar zijn. In tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende nationale en internationale instanties van deze stof samengevat, een toelichting staat onder de tabel.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof. Voor afkortingen, zie de tekst onder de tabel en Bijlage 1.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
ECHA (2015) en RAC (2016)	Stof is een genotoxische carcinogeen.	
IARC (1985, 1999)	Groep 2B: mogelijk kankerverwekkend voor de mens.	
Gezondheidsraad (2014)	Stochastisch genotoxische carcinogeen.	
US-EPA (1991)	RfC van 9 µg/m ³ NOAEC 273 mg/m ³ (degeneratie in het olfactorisch epitheel). Omgerekend naar continu blootstelling (6/24x5/7); Omgerekend naar humane equivalent concentratie (HEC) (DAFr 0,18) AF _{interspecies} = 10; AF _{intraspecies} = 10; AF _{subchronische naar chronische} = 10.	Het berekenen van een HEC en/of DAFr is echter niet gebruikelijk in Europa. Discussie over de gebruikte factor voor de omrekening.
US-EPA (1991) (kankerrisico-benadering)	inhalation unit risk van 2,2*10 ⁻⁶ per µg/m ³ Omgerekend naar humane equivalent (DAFr 0,18).	De DAFr hoort niet tot de standaard afleidingswijze voor een MTR. Discussie over de gebruikte factor voor de omrekening.
OEHHA (2014)	REL van 140 µg/m ³ BMC ₀₅ 178 mg/m ³ (degeneratie in het olfactorisch epitheel). Omgerekend naar continu blootstelling (6/24x5/7); Omgerekend naar humane equivalent concentratie (HEC) (DAFr 1,35); AF _{interspecies} = 10 ^{1/2} ; AF _{intraspecies} = 10; AF _{subchronische naar chronische} = 10 ^{1/2} .	De DAFr hoort niet tot de standaard afleidingswijze voor een MTR.
RIVM (bijlage 2 en 3) (kankerrisico-benadering)	Kwantitatieve kankerrisicoschatting van 70 µg/m ³ op basis van Woutersen et al. (1985).	Standaard RIVM-formule voor kwantitatieve kankerrisico-berekening.

Het RIVM heeft nog niet eerder een MTR_{lucht} of een vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor ethanal. In de REACH registratiedossiers voor deze stof (ECHA 2018a, 2018b) worden geen Derived No Effect Levels (DNELs) afgeleid voor blootstelling van de algemene bevolking (zonder opgaaf van redenen).

Ethanal is volgens het ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) niet mutageen in *Salmonella typhurium* of *Escherichia coli* WP2 uvrA, met of zonder metabolische activering (RAC 2016). Wel induceerde het mutaties in de gistsoort *Aspergillus nidulans*. Ethanal liet mutageniteit zien in verschillende in vitro zoogdiercel mutageniteitstesten. Het aantal genmutaties en chromosoomafwijkingen veroorzaakt door ethanal was dosis-afhankelijk verhoogd in deze testen. De beschikbare *in vivo* data wijzen erop dat ethanal genetische schade, inclusief de vorming van micronuclei, veroorzaakt in somatische cellen. Na inhalatoire blootstelling zijn bij ratten DNA-cross-links aangetoond in het neusepitheel.

Voor wat betreft carcinogeniteit heeft IARC (1999) ethanal ingedeeld in groep 2B (mogelijk kankerverwekkend voor de mens) op basis van voldoende bewijs voor carcinogeniteit in ratten en hamsters. In ratten werd na inhalatoire blootstelling verhoogde incidentie van (adeno)carcinomen in het neusslijmvlies gevonden. In hamsters werd een verhoogde incidentie van larynxcarcinomen gezien. De beschikbare epidemiologische studies leveren geen adequaat bewijsmateriaal voor een carcinogene werking (beschikbare studies niet geschikt om carcinogeniteit in mensen te evalueren) (IARC 1999).

De beoordelingen van de carcinogeniteitsdata door de Gezondheidsraad (2014) en RAC (2016) komen tot vergelijkbare conclusies als de IARC. Carcinogeniteitsstudies in dieren die chronisch zijn blootgesteld via inhalatie aan ethanal laten, zoals boven al aangegeven, verhoogde incidenties van plaveiselcarcinomen en adenocarcinomen in de neus zien. Er zijn weinig tot geen humane epidemiologische data om de associatie tussen blootstelling aan ethanal en kanker te onderbouwen. Op basis hiervan komt de Gezondheidsraad voor ethanal tot een voorgestelde classificatie 1B (waarschijnlijk carcinogeen voor de mens). RAC (2016) trekt dezelfde conclusies uit de beschikbare carcinogeniteitsdata en stelt ook classificatie 1B voor. De Gezondheidsraad (2014) concludeert bovendien dat ethanal mutagene eigenschappen heeft en dat voor het ontstaan van tumoren een stochastisch genotoxisch mechanisme wordt aangenomen.

Ethanal is een metaboliet van ethanol. IARC (2012) heeft onderzocht of het consumeren van alcoholhoudende dranken kankerverwekkend is en concludeerde dat er voldoende bewijs is dat alcoholconsumptie kanker in de mondholte, farynx, larynx, slokdarm, dikke darm, lever en borst veroorzaakt. Ook is er een associatie gevonden tussen alcoholconsumptie en pancreaskanker. Een genotoxische werking door de metaboliet ethanal wordt geacht een belangrijke rol te spelen in de carcinogene werking van alcoholische dranken (IARC 2012). De Gezondheidsraad (2006) heeft ethanol als een genotoxisch carcinogeen beoordeeld (op basis van epidemiologische gegevens) met

name vanwege de genotoxisch carcinogene werking van de metabool ethanal.

De US-EPA (1991) heeft een chronische Reference Concentration voor lucht ($RfC \approx MTR_{lucht}$) afgeleid van $0,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ op basis van twee kortdurende inhalatiestudies in ratten van Appelman et al. (1982, 1986) (6 uur/dag, 5 dagen/week gedurende 4 weken) waarin het kritisch effect optrad in het olfactorisch epitheel (degeneratieve veranderingen). De RfC is gebaseerd op een NOAEC voor dit effect van 150 ppm (ongeveer $273 \text{ mg}/\text{m}^3$). De NOAEC wordt omgerekend naar continue expositie en de humane equivalente concentratie (HEC), dit is een vermenigvuldiging met een dosimetric adjustment factor (DAFr) van 0,18 als correctie voor ventilatievolume/epitheeloppervlak rat versus mens. Vervolgens wordt een veiligheidsfactor van 1000 toegepast (10 voor interspecies, 10 voor intraspecies, 10 voor semi chronische – chronische studie).

De OEHHA (2014) heeft voor ethanal een chronische Reference Exposure Level ($REL \approx MTR_{lucht}$) afgeleid van $140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ op basis van dezelfde studies van Appelman et al. (1982, 1986). Voor het kritische effect in deze studies (degeneratie in het olfactorisch epitheel) werd een Benchmark Concentration met 5% effect (BMC_{05}) afgeleid van 99 ppm ($178 \text{ mg}/\text{m}^3$). Deze concentratie werd omgerekend naar een HEC van 134 ppm ($242 \text{ mg}/\text{m}^3$). Hiervoor is gebruik gemaakt van een stofspecifieke DAFr van 1,35 afgeleid uit een PBPK-model. Er wordt gecorrigeerd voor blootstellingsduur in het experiment (vermenigvuldiging met factor $6/24 \times 5/7$), wat leidt tot $43,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ als vertrekpunt in de REL-afleiding. Toegepaste assessmentfactoren: $10^{1/2}$ (extrapolatie van subchronisch naar chronisch), $10^{1/2}$ (interspeciesverschil toxicodynamiek), $10^{1/2}$ (intraspeciesverschillen-toxicokinetiek) en 10 (intraspeciesverschillen-toxicodynamiek) (OEHHA 2014).

Voor het eindpunt carcinogeniteit berekende US-EPA (1991) een inhalation unit risk van $2,2 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor ethanal op basis van de chronische inhalatiestudie van Woutersen et al. (1985). In deze proef werden 105 albino SPF Wistar ratten per geslacht per concentratie blootgesteld aan ethanal. De geteste concentraties waren 0, 750, 1500 of 3000 ppm voor 6 uur/dag, 5 dagen/week, gedurende 27 maanden. De hoogste concentratie werd langzaam verlaagd naar 1000 ppm, omdat er ernstige groeiachterstand, lichaamsgewicht afname en vroege mortaliteit werden waargenomen. De incidenties van nasale squameuze celcarcinomen en adenocarcinomen waren als volgt: 1/94 (controle), 20/95 (750 ppm), 49/95 (1500 ppm) en 47/92 (1540 ppm). In de kankerrisicoberekening werden de aan ratten toegediende testconcentraties omgerekend naar de HECs (factor 0,18, correctie voor ventilatievolume/epitheeloppervlak rat versus mens). Volgens een rapport van de US-EPA uit 2012 (US-EPA 2012) is de correctiefactor echter te laag. In dit rapport van de US-EPA wordt een factor van 1 voorgesteld voor de HEC-omrekening van rat naar mens voor extrathoracale effecten. Zoals hierboven beschreven, wordt in de beoordeling door OEHHA (2014) voor deze omrekening een factor van 1,35 gebruikt gebaseerd op een PBPK-model voor ethanal.

4.2 Evaluatie

Aangezien de stof kankerverwekkend is met een genotoxische werkingsmechanisme (RAC 2016, Gezondheidsraad 2014), is een kankerrisicobenadering voor deze stof het meest geschikt (lineaire extrapolatie). Voor de lineaire extrapolatie is de unit risk van de US-EPA beschikbaar, maar in deze afleiding is voor de HEC-berekening een factor van 0,18 toegepast. Een US-EPA (2012) evaluatie van de HEC-methodiek concludeert echter dat deze factor te laag is. In plaats daarvan wordt het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ berekend met de standaard RIVM-formule voor kwantitatieve kankerrisicoberekening (Linders et al., 1990). Deze berekening wordt gedaan op basis van de tumorincidenties zoals gevonden door Woutersen et al. (1985), waaruit de BMDL_{10} is berekend met PROASTweb (bijlage 3). De uitkomst van deze berekening is een $i\text{-MTR}$ van $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (bijlage 2).

Volgens schema 1 in De Poorter et al. (2015) dient de uitkomst van de kankerrisicobenadering vergeleken te worden met de uitkomst van een drempelberekening voor een kritisch effect op basis van een NOAEL of BMDL (delen door assessmentfactoren). De REL-afleiding door OEHHA (2014) voldoet beter aan de huidige richtlijnen voor afleiding van luchtnormen dan de RfC -afleiding door US-EPA (1991). De assessment factoren zijn meer in overeenstemming met huidige richtlijnen, er is gebruik gemaakt van BMDL en de HEC-berekening is gedaan op basis van een PBPK-gebaseerde factor. Het berekenen van een HEC en/of DAFr is echter niet gebruikelijk in Nederland en in de richtsnoer voor afleiden van grenswaarden binnen REACH (ECHA 2012). De omrekening naar humane equivalent wordt in Europe meegenomen in de standaard factor 10 voor interspecies. Deze factor laten we dus buiten beschouwing bij de berekening van een $i\text{MTR}_{\text{lucht}}$. De uitkomst van de drempelberekening door OEHHA (2014) is een chronische luchtnorm van $140 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze waarde is hoger dan de uitkomst van de lineaire extrapolatie. De laagste waarde van $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ wordt gekozen als $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$.

5 Conclusies

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$: $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$: $0,70 \mu\text{g}/\text{m}^3$

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 door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). De voorgestelde indicatieve normen gelden als wetenschappelijke advieswaarden totdat ze zijn vastgesteld door het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat.

Referenties

- Chemiekaarten. Kaartnummer C-0051, acetaldehyde (geraadpleegd op 04-03-2019)
- ECHA. 2015. Annex VI – CLH report, Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Submitted by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), The Netherlands.
- ECHA (niet gedateerd) Summary of Classification and Labelling. <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/10100> (Geraadpleegd op 04-03-2019).
- ECHA (2018). Registratiedossier acetaldehyde. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14231> (Geraadpleegd op 28-03-2019)
- ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, ECHA-2010-G-19-EN
- ECHA (2010). Registratiedossier acetaldehyde. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/10673> (Geraadpleegd op 28-03-2019)
- Gezondheidsraad (2006) Evaluation of the health effects from occupational exposure. Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands. Report No. 2006/06OSH, The Hague, July 10, 2006.
- Gezondheidsraad (2014) Re-evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands. Report No. 2014/28, The Hague, November 13, 2014.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 1985. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans. Volume 36. Allyl compounds, aldehydes, epoxides and peroxides. Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. Last revised in 2014.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 2012. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans. Volume 100E. Consumption of alcoholic beverages.
- Linders, J.B.H.J., et al. (1990). Risicobeoordeling voor de mens bij blootstelling aan stoffen. Uitgangspunten en veronderstellingen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Rapportnr. 725201003.
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), 2014. Technical Support Document for Noncancer RELs. December 2008 (Updated July 2014)
- US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency), 1988. Chemical Assessment Summary of acetaldehyde. In support of Summary Information on Integrated Risk Information System (IRIS), Last revised in 1991.

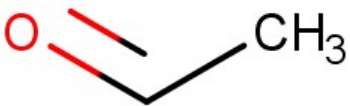
- US-EPA (2009) INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGLs)
NAS/COT Subcommittee for AEGLS 2009. ACETALDEHYDE (CAS
Reg. No. 75-07-0).
- US-EPA (2012) Advances in Inhalation Gas Dosimetry for Derivation of a
Reference Concentration (RfC) and Use in Risk Assessment.
September 2012 EPA/600/R-12/044.
- Woutersen, R., Van Garderen-Hoetmer, A. and Appelman, L.M. (1985).
Lifespan (27 months) inhalation carcinogenicity study of
acetaldehyde in rats. Report No. V85.145/190172. CIVO-Institutes
TNO, The Netherlands.

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
BMCx	Benchmark Concentration met x% effect
BMDL	Benchmark Dose Modelling
DAFr	Dosimetric adjustment factor
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
HEC	Human Equivalent Concentration
IARC	International Agency for Research on Cancer
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
OEHHA	California Office of Environmental Health Hazard Assessment
PBPK-model	Physiologically based pharmacokinetic model
RAC	Risk Assessment Committee
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
REL	Reference Exposure Level
RfC	Reference Concentration
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Rapportageformulier ethanal

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	aceetaldehyde
IUPAC-naam	acetaldehyde; ethanal
Synoniemen	-
CAS-nummer	75-07-0
Geharmoniseerde classificatie	H224, H319, H335, H341, H350
Zelfclassificatie in REACH registratie	H351
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	ZZS, de stof geassocieerd is als Carc. 1B volgens CLP (13de ATP, Commission Regulation (EU) 2018/1480).
Molecuulformule	C ₂ H ₄ O
Smiles	O=CC
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	44		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1x10 ⁶ mg/L	25 °C	EPI Suite
Dampspanning [Pa]	120,2 kPa	25 °C	REACH-registratie
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	6,7	Geschat	EPI Suite
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	0,63		REACH-registratie

3. TOXICITEIT

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

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-MTR _{lucht}
	Evaluatie carcinogeniteit	
2	Is de stof genotoxisch obv uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Ja → 3
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	Ja → 4
4	Is het orale en/of inhalatoire 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico te bepalen?	Ja → 9 inhalation unit risk van 2,2*10 ⁻⁶ per µg/m ³ (US-EPA 1991) kankerrisico (10 ⁻⁴) van 70 µg/m ³ (bijlage 3 en 4)
	Humane toxiciteit	
5	Is eerder en bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Nee → 6
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, TSDR, CEPA)?	Ja → 9 RfC van 9 µg/m ³ (US-EPA 1991) REL van 140 µg/m ³ OEHHA (2014)
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-MTR _{lucht} op?	
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 als i-HL	de afleidingen van US-EPA worden niet meegenomen vanwege de discussie over de gebruikte omrekeningsfactor naar humane equivalent. De laagste van de overige waarde wordt gekozen: i-HL kankerrisico (10 ⁻⁴ levenslang risico) van 70 µg/m ³

Bijlage 3. Kwantitatieve kankerrisicoschatting voor ethanal op basis van Woutersen et al. (1985)

Duur experiment: 27 maanden blootstelling
Blootstellingsregime: 6 uur per dag, 5 dagen per week
BMDL10: 326 ppm

Berekening met formule:

$$C_h^x = \frac{I_{human}}{I_{exp}} \times \frac{t_{exp}}{t_{life}} \times \frac{t_{exposure}}{t_{life}} \times C_{exp}$$

Symbolen in deze formule:

- C_h^x : concentratie waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;
- I_{human} : geaccepteerd extra kankerrisico (MTR = 10^{-4});
- I_{exp} : tumorincidentie bij laagste tumorigene concentratie in het proefdierexperiment of incidentie bij berekende BMDL;
- t_{exp} : duur van het proefdierexperiment in dagen;
- t_{life} : levensduur van proefdieren in dagen (rat = 1000; mouse = 750);
- $t_{exposure}$: blootstellingsduur in dagen, gecorrigeerd voor blootstellingsregime (omrekening x uur/dag, y dagen week naar continue expositie 24 uur/dag)
- C_{exp} : laagste tumorigene concentratie of BMDL

Invullen gegevens voor rattenexperiment:

$$C_h^x = \frac{0,0001}{0,1} * \frac{820}{1000} * \frac{146}{1000} * 326 = 0.039 \text{ ppm} = 70 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

Bijlage 4. Kwantitatieve kankerrisicoschatting voor ethanal op basis van Woutersen et al. (1985)

This report was generated by PROAST version 65.2

Input values
Type of response data Quantal
Dose column Dosis (ppm)
Response column Tumorincidentie
Litter effect No
Group size column Aantal dieren
Benchmark response 0.1
Model averaging Yes
Number of bootstrap runs 0
AIC criterion 2

Fitted models

model	No. par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-233.13	468.26		NA	NA	NA	NA
full	4	-183.98	375.96		NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-184.02	374.04	yes	252	616	450	yes
log.logist	3	-184.01	374.02	yes	298	658	500	yes
Weibull	3	-184.02	374.04	yes	260	647	470	yes
log.prob	3	-184.01	374.02	yes	326	668	520	yes
gamma	3	-184.01	374.02	yes	263	657	480	yes
logistic	2	-185.94	375.88	yes	548	735	640	yes
probit	2	-185.19	374.38	yes	504	704	630	no
LVM: Expon. m3-	3	-184.02	374.04	yes	231	631	440	yes
LVM: Hill m3-	3	-184.02	374.04	yes	251	640	460	yes

BMD confidence interval based on model averaging

BMDL	BMDU
326	650