



## Advies 14939A01 - Indicatief MTR lucht voor furaan

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/260101/20/CC
Stof	Furaan
Datum aanvraag	28-04-2020
Datum rapportage	A00: 17-7-2020 A01: 05-11-2020
Auteur(s)	F. Affourtit (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	P. Janssen (RIVM-VSP); C. Bodar (RIVM-VSP)
Datum toetsing	8-7-2020
Status	DEFINITIEF A01: In deze versie zijn de opmerkingen verwerkt van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . Het eerder gerapporteerde i-MTR is niet gewijzigd.

### 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 het RIVM en andere instanties.....	3
4.2	Evaluatie.....	5
5	Conclusies .....	8
6	Status van dit advies/disclaimer .....	8
	Referenties .....	9
	Bijlage 1. Afkortingen .....	10
	Bijlage 2. Rapportageformulier FURAAN .....	11

## 1 Inleiding

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

- Furaan (CAS 110-00-9)

## 2 Werkwijze

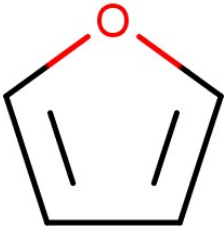
De afleiding van het  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM-rapport 2015-0057 (De Poorter *et al.* 2015). Het  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ( $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ ). Het  $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$  is het  $i\text{-MTR}/100$ . 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 de REACH registratie en Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Furaan
IUPAC-naam	Furaan
Synoniemen	-
CAS-nummer	CAS 110-00-9
Geharmoniseerde classificatie <sup>1</sup>	Carc. 1B (H350), Muta. 2 (H341), Acute Tox. 4 (H302), Acute Tox. 4 (H332), Skin Irrit. 2 (H315), STOT RE 2 (H373)
Zelfclassificatie in C&L inventaris <sup>1</sup>	-
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Op ZZS lijst vanwege opname in Kandidaatslijst voor REACH Bijlage XIV voor kankerverwekkende eigenschappen
Molecuulformule	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O
Smiles	O1C=CC=C1
Structuurformule	

<sup>1</sup> classificatie voor gezondheidseffecten

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	68,08		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	10 g/L @ 25 °C		REACH registratie, EFSA 2017
Dampspanning [Pa]	79,8 kPa @ 25 °C		REACH registratie, EFSA 2017
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	547		Epi Suite
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	1,34		REACH registratie, EFSA 2017

Furaan is een vluchtige stof (EFSA 2017). Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in een stationaire situatie (steady state). Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 99,4% in lucht, 0,4% in water en 0,2% in bodem.

### 3.2 Toepassing van de stof

Furaan is een zeer licht ontvlambare kleurloze vloeistof. Furaan wordt gebruikt als intermediair in de productie van farmaceutische producten, landbouwchemicaliën, verven en coatings en als oplosmiddel voor harsen (IARC 1995; EFSA 2017).

Furaan kan aanwezig zijn in sigarettenrook en uitlaatgassen. Ook kan furaan worden gevormd bij verwarming en verhitting van voedingsmiddelen uit diverse precursors (ascorbinezuur, aminozuren, koolhydraten, onverzadigde vetzuren en carotenoïden). Zo komt furaan onbedoeld voor in voedingsmiddelen, zoals koffie, brood, bier, kant- en klaarmaaltijden, sauzen en soepen, en in het bijzonder in voedingsmiddelen die zijn ingeblikt of zijn verpakt in glazen potten. Het verhittingsproces bepaalt hoeveel furaan er gevormd wordt en hoeveel verloren gaat via verdamping. Furaan is namelijk vluchtig, zie boven.

## 4 Toxicologische informatie

### 4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

Volgens de handleiding wordt als eerste nagegaan of het RIVM of andere erkende instanties humaan-toxicologische risicogrenzen hebben gepubliceerd die bruikbaar zijn (De Poorter *et al.* 2015). In de tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende nationale en internationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
REACH registratie	Geen toxicologische norm afgeleid	
IARC 1995	Groep 2B: mogelijk kankerverwekkend voor de mens.	
NAS 2002	Maximaal toelaatbare concentratie 0,07 mg/m <sup>3</sup> Op basis van NOAEL voor neoplastische effecten (tumorvorming) 0,057 mg/kg/dag.	Betreft norm voor kortdurende blootstelling.
EFSA 2017	Niet-neoplastische effecten (geen tumorvorming): BMDL <sub>10</sub> = 0,064 mg/kg lg per dag Neoplastische effecten: BMDL <sub>10</sub> = 1,31 mg/kg lg per dag	Referentiewaarden voor MOE-berekening (conform EFSA-methode).
JECFA 2011	Neoplastische effecten: BMDL <sub>10</sub> = 0,96 mg/kg lg per dag	Referentiewaarde voor MOE-berekening.

Voor furaan zijn geen gezondheidkundige waarden afgeleid voor lange termijn blootstelling via de lucht door het RIVM of andere erkende instanties. In de REACH registratie is geen inhalatoire DNEL afgeleid door de registrant omdat de stof is geregistreerd als tussenproduct welke uitsluitend onder strikt gecontroleerde omstandigheden gebruikt worden (REACH artikel 17 en 18). Voor een registratie als tussenproduct is afleiding van een DNEL niet verplicht. Voor furaan zijn twee acute inhalatiestudies beschikbaar, maar geen studies met (semi)chronische inhalatoire blootstelling (NAS 2000, REACH registratie).

IARC (1995) heeft furaan ingedeeld als mogelijk kankerverwekkend voor mensen (Groep 2B) op basis van voldoende bewijs bij ratten en muizen (NTP 1993). In deze NTP-studies kregen de dieren furaan 5 dagen per week toegediend door middel van een maagsonde gedurende 2 jaar. In muizen werd een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen/carcinomen gevonden. In ratten werd een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen, cholangiocarcinomen (galwegkanker) en mononucleaire leukemie gezien. Een verhoogde incidentie van hepatocellulaire carcinomen kwam alleen voor bij mannelijke ratten. Er zijn geen humane gegevens over de carcinogeniteit van furaan (IARC 1995).

De Amerikaanse National Academy of Sciences (NAS) heeft een maximaal toelaatbare concentratie van 0,07 mg/m<sup>3</sup> afgeleid voor furaan voor kortdurende blootstelling (met een duur tot 180 dagen) in ruimtevaartuigen (NAS 2000). NAS beschouwt carcinogeniteit als het kritische eindpunt en is uitgegaan van een indirect werkingsmechanisme (drempel). Op basis van twee orale studies bij ratten is een gemiddelde NOAEL afgeleid van 0,057 mg/kg/dag met als kritisch eindpunt een verhoogde incidentie cholangiocarcinomen (waargenomen in een 9

maanden studie) en hyperplasie van de galwegen (waargenomen in een 13 weken studie). NAS veronderstelde dat de hyperplasie van de galwegen kan leiden tot cholangiocarcinomen. Deze NOAEL werd omgerekend naar een voor mensen equivalente concentratie via inhalatie door te vermenigvuldigen met een lichaamsgewicht van 70 kg en te delen door 90% absorptie van furaan via inhalatie en een dagelijks ventilatievolume van 20 m<sup>3</sup>. Vervolgens heeft NAS nog een factor 3 toegepast, omdat de gevoeligheid van de effecten in de lever van mensen ten opzichte van ratten onbekend is (berekening  $(0,057 \times 70\text{kg}) \div (20 \text{ m}^3/\text{dag} \times 0,9 \times 3) = 0,07 \text{ mg/m}^3$ ).

Het EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain heeft een risicobeoordeling uitgevoerd voor furaan en methylfuranen (2-methylfuraan, 3-methylfuraan, 2,5- dimethylfuraan) in voeding (EFSA 2017). De toxiciteit van furaan is na orale toediening in de eerste plaats op de lever gericht. Furaan wordt in de lever gemetaboliseerd tot cis-but-2-ene-1,4-dialdehyde (BDA) door CYP2E1 activiteit (EFSA 2017). Dit enzym is in andere weefsels niet actief<sup>1</sup>. BDA kan covalent binden aan aminozuren, eiwitten en DNA en is genotoxisch. EFSA heeft referentiewaarden afgeleid op basis van de NTP-studies uit 1993 bij ratten en muizen en een studie uit 2009 waarbij muizen gedurende 2 jaar door middel van maagsonde werden blootgesteld aan furaan (Moser *et al.*, 2009). Voor furaan werd de inductie van cholangiofibrose in de rat als het kritische eindpunt voor niet-neoplastische effecten geïdentificeerd. Hiervoor werd een BMDL<sub>10</sub> berekend van 0,064 mg/kg lg per dag. Voor neoplastische effecten heeft EFSA een BMDL<sub>10</sub> van 1,31 mg/kg lg per dag afgeleid op basis van verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen/carcinomen in de muizen vanuit twee verschillende studies (NTP 1993 en Moser *et al.* 2009). EFSA concludeert over de carcinogene werking van furaan, dat er bewijs is voor een indirect mechanisme en beperkt bewijs voor een direct genotoxisch mechanisme. Het metaboliet DBA is duidelijk genotoxisch. Omdat een direct mechanisme niet kan worden uitgesloten leidt EFSA geen TDI af, maar past een MOE-benadering toe (berekening marge tussen de BMDL en de berekende blootstelling).

De JECFA heeft op basis van dezelfde studies als EFSA eerder voor neoplastische effecten een BMDL<sub>10</sub> van 0,96 mg/kg lg per dag afgeleid. Tevens concludeerde JECFA, evenals EFSA, dat furaan een kankerverwekkende stof is, die mogelijk werkt via een DNA-reactieve genotoxische metaboliet.

## 4.2 Evaluatie

Het is niet mogelijk om een i-MTR<sub>lucht</sub> af te leiden op basis van (semi)chronische inhalatoire studies aangezien deze niet beschikbaar zijn.

Een mogelijkheid om toch tot een i-MTR<sub>lucht</sub> te komen is via route-to-route extrapolatie. De maximaal toelaatbare concentratie van 0,07 mg/m<sup>3</sup> zoals afgeleid door de Amerikaanse National Academy of

<sup>1</sup> <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130649-CYP2E1/tissue>

Sciences (NAS) is gebaseerd op route-to-route extrapolatie. Deze waarde is echter niet geschikt voor levenslange blootstelling voor de algemene bevolking ( $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ ) aangezien deze norm voor kortdurende blootstelling is afgeleid. De maximaal toelaatbare concentratie afgeleid door de NAS is gebaseerd op de carcinogene werking in de galwegen, zoals waargenomen in orale semichronische studies in ratten, maar voor dit eindpunt zijn de chronische orale studies in ratten en muizen van groter belang voor de afleiding van een  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ .

Voor het toepassen van *route-to-route* extrapolatie moet aan bepaalde voorwaarden worden voldaan. Voor furaan moet de relevantie ingeschat worden van de levereffecten waargenomen na orale blootstelling voor de inhalatoire route. In een recente muizenstudie werden na acute inhalatie van hoge concentraties furaan leverschade en vorming van de genotoxische metaboliet BDA in de lever gevonden (Tăbăran *et al.* 2019), dus ook via inhalatie kunnen zich levereffecten ontwikkelen.

De gegevens over het metabolisme van furaan laten zien dat bij ratten na eenmalige orale blootstelling een deel (14%) van de furaan onveranderd wordt uitgeademd en dat de rest in de lever wordt omgezet en vervolgens als metabolieten via faeces en urine wordt uitgescheiden of als CO<sub>2</sub> wordt uitgeademd (EFSA 2017). Zoals boven aangeven vindt (snelle) omzetting van furaan onder invloed van CYP2E1 activiteit alleen plaats in de lever. Het uitgeademde onveranderde furaan is niet beschikbaar voor het veroorzaken van de levereffecten. Ten behoeve van de route-to-route extrapolatie zou de orale dosis eerst kunnen worden omgerekend naar de dosis die beschikbaar is voor inductie van de levereffecten (nl. de toegediende dosis minus de 14% furaan die na orale blootstelling onveranderd wordt uitgeademd). Vervolgens kan de overeenkomstige inhalatoire dosis berekend worden, rekening houdend met het percentage dat na inhalatie als onveranderd furaan wordt uitgeademd (en dus ook niet beschikbaar is voor inductie van levereffecten). Deze beide correcties worden hieronder in één formule uitgewerkt.

Volgens het voor furaan ontwikkeld PBPK-model (physiologically-based pharmacokinetic model) van Kedderis en Held (1996) wordt na inhalatie een veel groter deel onveranderd uitgeademd dan na orale inname. Om hiervoor te corrigeren worden de door Kedderis en Held (1996) berekende resultaten gebruikt (ook beschreven in EFSA (2017)). Het PBPK-model van Kedderis en Held voorspelt dat bij ratten, muizen en mensen na eenmalige inhalatie van 10 ppm (27,8 mg/m<sup>3</sup>) gedurende 4 uur doses in het lichaam achterblijven van respectievelijk 1,4, 4,1 en 0,4 mg/kg lg. De totale ingeademde dosis voor deze blootstelling bedraagt voor rat en muis respectievelijk 5,3 mg/kg lg en 9,3 mg/kg lg.<sup>2</sup> Het verschil tussen de 1,4 mg/kg lg per dag en de 5,3 mg/kg per dag voor de rat is uitgeademd furaan dat de lever niet bereikt. Idem

---

<sup>2</sup> Berekening voor de rat: ventilatievolume 1,15 m<sup>3</sup>/kg lg per dag (REACH), inademing van 10 ppm (27,8 mg/m<sup>3</sup>) gedurende 4 uur, de lichaamsdosis is dan 1,15 m<sup>3</sup>/kg lg per dag \* 4/24 uur \* 27,8 mg/m<sup>3</sup> = 5,3 mg/kg lg per dag. Voor de muis: ventilatievolume 2 m<sup>3</sup>/kg lg per dag (berekend op basis van inhalatie volume van 2,5 L/uur en lichaamsgewicht van 0,03 kg (REACH), inademing van 10 ppm (27,8 mg/m<sup>3</sup>) gedurende 4 uur, de lichaamsdosis is dan 2 m<sup>3</sup>/kg lg per dag \* 4/24 uur \* 27,8 mg/m<sup>3</sup> = 9,3 mg/kg lg per dag.

voor de 4,1 mg/kg lg en de 9,3 mg/kg lg voor de muis. Omdat de lever het enige orgaan is waar omzetting van furaan plaatsvindt (het enige orgaan met CYP2E1-activiteit)<sup>3</sup> kan worden aangenomen dat al het furaan dat na inhalatie in het lichaam achterblijft uiteindelijk in de lever terecht komt en daar wordt omgezet en levereffecten kan veroorzaken. Het percentage van de geïnhaleerde dosis dat mee kan doen aan de levereffecten is in de rat 26% (1,4 mg/kg lg ÷ 5,3 mg/kg lg \* 100) en in de muis 44% (4,1 mg/kg lg ÷ 9,3 mg/kg lg \* 100). Om abortie mee te nemen in de route-to-route extrapolatie van oraal naar inhalatie, volgt uit het bovenstaande een correctiefactor van 86/26 voor de rat (percentage dat lever kan bereiken na orale toediening gedeeld door percentage dat de lever kan bereiken na inhalatoire blootstelling). Voor de muis is er geen informatie over welk percentage als onveranderde stof wordt uitgeademd na orale inname; hiervoor zou 86% kunnen worden gebruikt (percentage gerapporteerd voor de rat). Dit leidt tot een correctiefactor van 86/44 voor de muis.

De hierboven beschreven correctie voor absorptie kent echter een grote onzekerheid. Het PBPK-model is gebaseerd op waarnemingen na eenmalige blootstelling en het is niet duidelijk of de uitkomsten van toepassing zijn bij langdurige blootstelling aan furaan. Om die reden wordt bij de i-HL afleiding niet gecorrigeerd voor eventuele verschillen in de absorptie uitgegaan van gelijke absorptie via de orale en de inhalatoire route (De Poorter *et al.* 2015). Op basis van het PBPK-model zou dat tot een worse-case schatting leiden, omdat het percentage na orale blootstelling dat levereffecten veroorzaakt groter is dan na inhalatoire blootstelling.

Omrekening van de orale BMDL<sub>10</sub> van 0,064 mg/kg lg per dag voor niet-neoplastische effecten (cholangiofibrose) bij ratten levert de volgende corresponderende BMDL<sub>10</sub> in lucht:

$$0,064 \frac{mg}{kg \text{ lg/dag}} \times 1 \div 1,15 \frac{m^3}{kg \text{ lg/dag}} = 0,06 \frac{mg}{m^3}$$

Op basis van deze omgerekende inhalatoire BMDL<sub>10</sub> voor de rat is de i-HL<sub>inhalatie</sub> 2 µg/m<sup>3</sup> (afgeronde waarde) (assessmentfactoren: interspecies: 2,5; intraspecies: 10, zie schema 2 in bijlage 2).

Voor neoplastische effecten heeft EFSA een BMDL<sub>10</sub> van 1,31 mg/kg lg per dag afgeleid op basis van verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen/carcinomen in de muizen. Omrekening van deze orale BMDL<sub>10</sub> naar een concentratie in lucht levert de volgende waarde:

$$1,31 \frac{mg}{kg \text{ lg/dag}} \times 1 \div 2 \frac{m^3}{kg \text{ lg/dag}} = 0,7 \frac{mg}{m^3}$$

<sup>3</sup> In overeenstemming hiermee is volgens het PBPK-model de (snelle) omzetting in de lever de enige route voor afvoer van de stof uit het lichaam naast de uitademing van onveranderde stof.

Aangezien furaan kankerverwekkend is met mogelijk een genotoxisch werkingsmechanisme (EFSA 2017), is een kankerrisicobenadering voor deze stof het meest geschikt. Het resultaat is een  $MTR_{\text{lucht}}$   $0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , overeenkomend met een extra kankerrisico van 1 op 10.000 per leven (=MTR) bij levenslange blootstelling via inademing (berekening:  $700 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0,001^4$ ).

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 laagste van deze twee waarden wordt gekozen als  $i\text{-}MTR_{\text{lucht}}$ . In dit geval is de laagste waarde  $0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , gebaseerd op hepatocellulaire adenomen/carcinomen. Deze wordt gekozen als  $i\text{-}MTR_{\text{lucht}}$  voor furaan.

## 5 Conclusies

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

Stof (Cas nr.)	$i\text{-}MTR_{\text{lucht}}$	$i\text{-}VR_{\text{lucht}}$
Furaan (110-00-9)	$0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$0,007 \mu\text{g}/\text{m}^3$

## 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 besproken door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Dit advies zal worden voorgelegd aan het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

---

<sup>4</sup> De  $BMDL_{10}$  is het niveau waarbij de tumorincidentie met 10% is verhoogd. Om te komen tot een kankerrisico van 1 op 10000, moet dus nog worden gedeeld door 1000.



## Referenties

De Poorter, L.R.M., Van Herwijnen, R., Janssen, P.J.C.M. en Smit, C.E. (2015). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM-rapport 2015-0057.

ECHA (European Chemical Agency) (niet gedateerd) Registratiedossier furan. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/10633> (Geraadpleegd op 30-06-2020).

EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). 2017. Scientific opinion on the risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food. *EFSA Journal* 2017;15(10):5005, 142 pp.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 1995. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work). p. 63 404

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). 2011. Furan. Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additives Series, No. 63.

Kedderis GL and Held SD, 1996. Prediction of furan pharmacokinetics from hepatocyte studies: comparison of bioactivation and hepatic dosimetry in rats, mice, and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 140, 124–130.

Moser GJ *et al.* Furan-induced dose-response relationships for liver cytotoxicity, cell proliferation and tumorigenicity (furan-induced liver tumorigenicity). *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2009, 61:101-111.

NAS (National Academy of Sciences). 2000. Spacecraft maximum allowable concentrations for selected airborne contaminants: Volume 4, 386 pp. National Academies Press, Washington, DC. Available online: <http://www.nap.edu/catalog/9786.html>

NTP (National Toxicology Program). 1993. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Furan (CAS No. 110-00-9) in F344/N Rats and B6C3FI Mice (Gavage Studies) (NTP Tech. Rep. No. 402; NIH Publ. No. 93-2857), Research Triangle Park, NC.

Tăbăran AF, O'Sullivan MG, Seabloom DE, et al. Inhaled Furan Selectively Damages Club Cells in Lungs of A/J Mice. *Toxicol Pathol.* 2019;47(7):842-850.

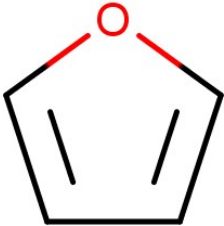
US EPA (United States Environmental Protection Agency). 2000-2012. EPI Suite (computer programme). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

## Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
BMD	Bench Mark Dosis
BMDL	Bench Mark Dose Limiet, 95% ondergrens van het betrouwbaarheidinterval rond de BMD
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authority
HL	Humane Limietwaarde
IARC	International Agency for Research on Cancer
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
MOE	Margin of exposure
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NAS	National Academy of Sciences
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NTP	National Toxicology Program
PBPK-model	physiologically-based pharmacokinetic model
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
TDI	Tolereerbare Dagelijkse Inname
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

## Bijlage 2. Rapportageformulier FURAAN

### 1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	Furaan
IUPAC-naam	Furaan
Synoniemen	-
CAS-nummer	CAS 110-00-9
Geharmoniseerde classificatie <sup>1</sup>	Carc. 1B (H350), Muta. 2 (H341), Acute Tox. 4 (H302), Acute Tox. 4 (H332), Skin Irrit. 2 (H315), STOT RE 2 (H373)
Zelfclassificatie in C&L inventaris <sup>1</sup>	-
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Op ZZS lijst vanwege opname in Kandidaatslijst voor REACH Bijlage XIV voor kankerverwekkende eigenschappen
Molecuulformule	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O
Smiles	O1C=CC=C1
Structuurformule	

<sup>1</sup> classificatie voor gezondheidseffecten

### 2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	68,08		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	10 g/L @ 25 °C		REACH registratie, EFSA 2017
Dampspanning [Pa]	79,8 kPa @ 25 °C		REACH registratie, EFSA 2017
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	547		Epi Suite
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	1,34		REACH registratie, EFSA 2017

### 3. TOXICITEIT

#### 3.1 Humane toxiciteit: afleiding van $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$

Schema 1: Afleiding van  $i\text{-HL}$  (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m <sup>3</sup> /mol of is stof een zout?	Nee → $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$
	<b>Evaluatie carcinogeniteit</b>	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. 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
	<b>Humane toxiciteit</b>	
5	Is er een 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, ATSDR, CEPA)?	Ja → 9, BMDL <sub>10</sub> door EFSA (2017) (zie stroomschema 2)
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een $i\text{-HL}$ mogelijk afleidbaar is?	
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ op?	
9	Welke potentiële $i\text{-HL}$ is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële $i\text{-HL}$ of de $10^{-4}$ resp. $10^{-6}$ levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als $i\text{-HL}$	$i\text{-HL}$ bestaande BMDL <sub>10</sub> $\text{HL}_{\text{inhalatie}} = 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  $i\text{-HL}$ $10^{-4}$ levenslang risico $= 1,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → $AF_1 = 2,5$ (inhalatie); $AF_2 = 10$
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Ja → $AF_3 = 1$
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → $AF_4 = 1$
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Ja → $AF_5 = 1$
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	$AF_{\text{totaal}} = AF_1 \times AF_2 \times AF_3 \times AF_4 \times AF_5 \times AF_6 \times AF_7$
8	Is AF totaal $\leq 10000$	Ja → $HL_{\text{inhalatie}} = \text{inhalatoire BMDL}_{10} / AF_{\text{totaal}} = 190 \mu\text{g}/\text{m}^3 \div 25 = 8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (afgeronde waarde)