



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen

Deel 3. Humane toxiciteit - Toelichting

Versie 1.0

Colofon

© RIVM 2024

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Contact:

Helpdesk Risico's van Stoffen <https://rvs.rivm.nl/helpdesk>

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Watermanagement, in het kader van de opdracht Nationaal Stoffenbeleid en Zeer Zorgwekkende Stoffen

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

Versiebeheer

VERSIE	DATUM	WIJZIGING
1.0		

Inhoudsopgave

1	Inleiding	5
1.1	Humane blootstelling als onderdeel van milieukwaliteit	5
1.2	Gezondheidskundige grenswaarden	5
1.2.1	Niet-genotoxische stoffen	5
1.2.2	Genotoxisch carcinogenen	7
1.3	Assessment factoren	8
1.3.1	Keuze van een standaardwaarde voor een assessment factor	8
1.3.2	Deterministisch of probabilistisch	8
1.4	Status en terminologie	10
2	Afleiding van humane i-MTR's	11
2.1	Algemene aanpak	11
2.2	Bestaande gezondheidskundige grenswaarden	13
2.3	Humane i-MTR's op basis van stofspecifieke data	14
2.3.1	Toxicologisch pakket voor gedegen humane MTR's	14
2.3.2	Werkwijze voor humane i-MTR's	15
2.3.3	Grouping en read across	22
2.4	Humane i-MTR's voor genotoxisch carcinogenen	23
2.5	Humane i-MTR's op basis van stofgroepspecifieke TTC's	24
2.5.1	Stoffen en stofgroepen waarvoor TTC niet kan worden gebruikt	25
2.5.2	TTC voor orale en inhalatoire blootstelling	26
Literatuur		29

1 Inleiding

1.1 Humane blootstelling als onderdeel van milieukwaliteit

Zoals aangegeven in Deel 1 (Inleiding, algemene uitgangspunten en globale werkwijze), heeft het Nederlandse milieukwaliteitsbeleid als uitgangspunt dat zowel de mens als het ecosysteem wordt beschermd tegen nadelige effecten van stoffen. Daarom houden de indicatieve milieukwaliteitsnormen niet alleen rekening met effecten op het ecosysteem, maar ook met directe of indirecte blootstelling van de mens. Dit deel van de handleiding beschrijft de afleiding van de indicatieve gezondheidskundige grenswaarden die hiervoor nodig zijn. Deze worden in deze handleiding aangeduid als indicatieve humane Maximaal Toelaatbare Risiconiveau's (i-MTR_{humanaan}). Voor de afleiding van risicogrenzen voor oppervlaktewater, bodem en grondwater wordt het i-MTR_{humanaan} meegewogen, als de stofeigenschappen daartoe aanleiding geven (zie hiervoor de triggers in Deel 1, Tabel 2). De risicogrenzen voor de lucht zijn direct gerelateerd aan gezondheidskundige effecten op de mens na blootstelling. Het i-MTR_{humanaan} voor inhalatie wordt direct gebruikt als i-MTR voor lucht (zie voor meer uitleg Deel 1, paragraaf 2.2.3).

Dit eerste hoofdstuk geeft een korte toelichting op de algemene principes voor het afleiden van gezondheidskundige grenswaarden en de terminologie. De werkwijze voor de afleiding van indicatieve humane Maximaal Toelaatbare Risiconiveau's staat in hoofdstuk 2 van dit document.

1.2 Gezondheidskundige grenswaarden

Gezondheidskundige grenswaarden geven aan welke hoeveelheid van een stof mensen – volgens de geldende stand van kennis -maximaal binnen mogen krijgen zonder dat hun gezondheid schade ondervindt op termijn. Voor het afleiden van deze gezondheidskundige grenswaarden bestaat een internationaal geaccepteerde werkwijze, die wordt toegepast in veel beoordelingskaders (Vermeire & Van Leeuwen, 2007). Waar mogelijk worden epidemiologische gegevens gebruikt, maar meestal worden grenswaarden gebaseerd op proefdierstudies. Er is een onderscheid tussen niet-genotoxische en genotoxische stoffen. De laatste groep wordt als schadelijker beschouwd, en worden daarom strenger beoordeeld. De maximale dosering of concentratie die geen als schadelijk beschouwde effecten of onacceptabele risico's veroorzaakt, is het uitgangspunt van de gezondheidskundige grenswaarde. Bij genotoxisch carcinogenen is het uitgangspunt dat elke dosis, hoe klein ook, het kankerrisico verhoogt. De gezondheidskundige grenswaarde voor deze groep is de dosis of concentratie waarbij het additionele kankerrisico aanvaardbaar wordt geacht. De omvang van het aanvaardbare additionele kankerrisico is gebaseerd op een beleidsmatige keuze.

1.2.1 *Niet-genotoxische stoffen*

De gezondheidskundige grenswaarde voor niet-genotoxische stoffen is gedefinieerd als de dosis die levenslang kan worden opgenomen door de

mens, zonder dat gezondheidsschade optreedt. Deze dosis duidt men vaak aan met de term *Tolerable Daily Intake* (Toelaatbare Dagelijkse Inname, TDI), uitgedrukt op basis van lichaamsgewicht (mg/kg lg per dag). De term *Acceptable Daily Intake* (Acceptabele Dagelijkse Inname, ADI) wordt gebruikt voor gewasbeschermingsmiddelen en voedseladditieven. Bij inhalatoire opname spreekt men van een *Tolerable Concentration in Air* (TCA, of Toelaatbare Concentratie in Lucht, TCL), uitgedrukt in mg/m³ lucht. Dit is de concentratie in lucht die bij levenslange blootstelling geen gezondheidsschade oplevert. Afhankelijk van het land of het wettelijke kader waarin risicogrenzen worden afgeleid, zijn er veel andere termen met een soortgelijke betekenis.

Het uitgangspunt van de TDI (en vergelijkbare parameters) is de dosis of concentratie waaronder effecten als niet schadelijk worden beschouwd. Deze dosis of concentratie kan uit proefdierexperimenten of epidemiologische studies worden afgeleid. De NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) wordt vaak gebruikt als benadering van de dosis die niet schadelijk wordt geacht. De NOAEL is de hoogst geteste dosering zonder statistisch significant en/of toxicologisch relevant effect. Bij inhalatiestudies spreekt men van de NOAEC (*No Observed Adverse Effect Concentration*). Echter, de NOAEL/C is geen goede maat om de dosis of concentratie te duiden die als niet schadelijk wordt beschouwd. Een statistisch (niet)significant effect geeft enkel aan of het effect groter of kleiner is dan, of gelijk is aan de gekozen onbetrouwbaarheidsdrempel, wat aangeeft of het effect op toeval zou kunnen berusten of naar verwachting werkelijk aanwezig is. NOAEL/C's gebaseerd op toxicologische relevantie laten statistische onzekerheid buiten beschouwing. Daarnaast is de NOAEL/C afhankelijk van de gekozen doseringen in de studie.

Als alternatief voor de NOAEL (NOAEC) wordt tegenwoordig steeds vaker de zogenoemde BMD, de *Benchmark Dose* gebruikt. Voor het afleiden van de BMD gebruikt men de gegevens van alle testdoseringen in een regressiemodel. Bij de BMD benadering speelt het onderscheid drempel versus niet-drempel geen rol. In plaats daarvan is het cruciale onderscheid dat tussen binaire (kwantitatieve) effecten (verhoogde incidentie) en continue effecten (verhoogde mate van effect). De keuze van een relevant effectniveau (de *benchmark response* (BMR)) is cruciaal in de BMD benadering. Voor binaire eindpunten (bijvoorbeeld incidentie van leverlaesies) wordt de BMR meestal gedefinieerd in termen van extra risico. Voor continue eindpunten (bijvoorbeeld levergewichten) wordt de BMR meestal gedefinieerd in termen van een procentuele verandering in vergelijking met de controlegroep. De keuze van BMR in continue eindpunten is grotendeels een wetenschappelijke (toxicologische) keuzes, terwijl de keuze van een BMR voor binaire effecten een maatschappelijke of beleidsmatige keuze is. Dus afhankelijk van de aard van het effect (continu of binair) wordt een bepaald BMR gekozen en berekent men de orale dosis of concentratie in lucht die dit effect veroorzaakt. Dit is de *benchmark dosis* (BMD) of de *benchmark concentratie* (BMC). Bij voorkeur is het BMR de hoogste verandering in een respons die als niet schadelijk wordt verondersteld of als maximaal acceptabel extra risico. Als er geen biologisch onderbouwd effectniveau beschikbaar is voor een specifiek continue effect, dan

worden vaak defaults gebruikt voor de BMR (meestal 5%)¹. Voor binaire eindpunten kunnen acceptabele risico's niet wetenschappelijk worden onderbouwd, maar zijn een maatschappelijke of beleidsmatige keuze. Voor veel binaire effecten zijn deze acceptabele risiconiveau's niet beschikbaar of ze zijn te laag om te kunnen meten in de beschikbare studies. Daarom wordt vaak een default van 10% extra risico gebruikt². Afhankelijk van de ernst van het type effect, bijvoorbeeld in geval van malformaties of ernstige pathologie, kan een default van 10% extra risico onacceptabel zijn en onderbouwd worden afgeweken van de default. Om de statistische onzekerheid in de onderliggende toxicologische data mee te nemen, wordt de ondergrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval rond de BMD (BMC) gebruikt (EFSA, 2017). Deze ondergrens is de BMDL of BMCL (de L staat voor lower limit). De BMDL (BMCL) is een wetenschappelijk beter onderbouwde maat dan de NOAEL voor de dosis of concentratie waaronder effecten als niet schadelijk of (extra) risico's als acceptabel worden beschouwd. Hoofdstuk 2 gaat verder in op de keuze tussen BMDL en NOAEL.

Om een orale NOAEL, BMDL of de daarmee overeenkomstige inhalatoire waarde uit dierstudies te vertalen naar een TDI of TCL, worden veiligheidsfactoren (assessment factoren, AF's)³ toegepast. Naarmate er meer betrouwbare studies zijn met voor de blootstellings situatie relevante toxicologische informatie, kunnen lagere AF's worden gebruikt.

1.2.2 *Genotoxisch carcinogenen*

Voor genotoxisch carcinogenen is de gezondheidkundige grenswaarde de dosis (bij orale inname) of de concentratie in lucht (bij inhalatie) die een vooraf gedefinieerd acceptabel extra kankerrisico veroorzaakt. De keuze van het acceptabele risico is een beleidsmatige keuze. In Nederland is gekozen voor een extra kankerrisico van 1 op 10⁶ per jaar (VROM, 1989, 2004). Dit komt overeen met een extra kankerrisico van 1 op 10⁴ per leven (Vermeire et al., 1991). De Europese Kaderrichtlijn Water houdt voor genotoxisch carcinogenen een honderd maal strengere risiconiveau aan, namelijk 1 op 10⁶ per leven (EC, 2018). Daarom gebruikt de indicatieve normafleiding voor oppervlaktewater voor genotoxisch carcinogenen een risiconiveau van 1 op 10⁶ per leven. Dit geldt ook voor indicatieve drinkwaterrichtwaarden, zoals aangegeven in Deel 5 (Risicogrenzen per compartiment). In het bodembeleid en voor lucht wordt het eerder genoemde niveau van 1 op 10⁴ per leven gebruikt. Tabel 1 geeft een samenvatting van de vastgestelde acceptabele risiconiveau's per beleidskader/compartiment.

¹ EFSA (2017) stelt voor om uit te gaan van 5% (verandering in response) voor continue data.

² EFSA (2017) stelt voor om uit te gaan van 10% (extra risico) voor binaire data.

³ Afhankelijk van het kader worden ook andere termen gebruikt, zoals 'uncertainty factors' en 'safety factors'. In deze handleiding gebruiken we de algemene term 'assessment factor' (AF), maar in de rapportages kan bij bestaande grenswaarden de oorspronkelijke benaming worden gevolgd.

Tabel 1. Overzicht van de beleidsmatig vastgestelde acceptabele risiconiveaus voor genotoxisch carcinogenen, uitgedrukt als additioneel kankerrisico.

Kader/ compartiment	Risiconiveau voor i-MTR _{humaan}	
	per leven	per jaar
lucht	1 op 10 ⁴	1 op 10 ⁶
bodem		
grondwater		
oppervlaktewater	1 op 10 ⁶	1 op 10 ⁸
drinkwater		

Uitgangspunt voor het afleiden van de dosis of concentratie waarbij het additioneel kankerrisico gelijk is aan het beleidsmatig vastgestelde acceptabele risiconiveau is door middel van lineaire extrapolatie uitgaande van de BMDL₁₀ (de 95% ondergrens van de dosis/concentratie geassocieerd met een 10% extra kankerrisico). Indien BMDL₁₀ niet beschikbaar is, kan deze vervangen worden door de laagste dosis of concentratie waarbij verhoogde tumorincidenties zijn gerapporteerd. Voor de extrapolatie naar het acceptabele risiconiveau worden assessment factoren toegepast (zie paragraaf 2.4 voor meer details).

1.3 Assessment factoren

1.3.1

Keuze van een standaardwaarde voor een assessment factor

Om een orale NOAEL, BMDL of de daarmee overeenkomstige inhalatoire waarden uit dierstudies te vertalen naar een TDI of TCL, worden assessment factoren (AF's) toegepast. Deze zijn nodig om te corrigeren voor verschillen in blootstellingsduur, verschillen in gevoeligheid tussen dier en mens (interspecies), verschillen tussen de gemiddelde mens en de gevoelige mens (intraspecies) en overige onzekerheden (zie tabel 3 in paragraaf 2.3.2). De Europese stoffenkaders volgen hierbij een deterministische benadering, waarbij voor elk aspect gekozen wordt uit een set van vaste factoren. Uit onderzoek van de WHO blijkt dat de assessment factoren niet altijd aan de veilige kant zitten (WHO-IPCS, 2017). Uit analyse van historische data blijkt dat sommige AF's uit de set van vaste factoren slechts een beperkt deel afdekken van de mogelijke verschillen die door een specifieke AF zouden moeten worden gecorrigeerd. Het RIVM onderzoekt momenteel de implementatie van de probabilistische methode in andere (stoffen)kaders. Voorlopig hanteren we voor i-MTR's de deterministische benadering en volgen we in deze handleiding nu nog de gangbare deterministische werkwijze. Het streven is om in de toekomst over te gaan op volledige probabilistische gevarenbeoordeling (zie voorbeeld in paragraaf 1.3.2 voor meer uitleg).

1.3.2

Deterministisch of probabilistisch

Net zoals de BMDL een beter onderbouwd alternatief is voor de NOAEL, is er ook voor de AF een alternatieve benadering die meer recht doet aan de beschikbare kennis over variabiliteit en onzekerheid in de extrapolatie van dier naar mens. Deze probabilistische methode maakt gebruik van de complete verdeling van de hierboven genoemde verschillen in blootstellingsduur en gevoeligheid (zie onderstaand voorbeeld voor meer uitleg). RIVM en TNO hebben dit concept zo'n 20 jaar geleden uitgewerkt (Vermeire et al., 2001; Vermeire et al., 1999)

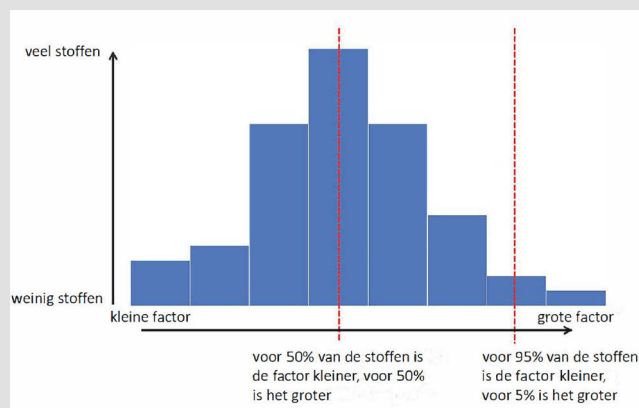
en er is een rekenprogramma ontwikkeld dat ook door de WHO wordt geadviseerd (Bokkers et al., 2017)⁴.

Vanuit wetenschappelijk oogpunt heeft een probabilistische benadering de voorkeur, maar zoals gezegd wordt het concept in de Europese stoffenkaders niet toegepast als alternatief voor de standaard assessment factoren. Eén van de redenen hiervoor is dat het expliciete keuzes vraagt over de gewenste mate van bescherming (ECHA, 2012). Op dit moment wordt de probabilistische benadering in Nederland al wel gebruikt bij actuele risicobeoordelingen, waarin op basis van bekende blootstelling de risico's worden gekwantificeerd (Cantoni et al., 2021; Van der Voet and Slob, 2007). Voor i-MTR's hanteren we voorlopig de deterministische benadering met de wens om in de toekomst over te gaan op volledige probabilistische gevarenbeoordeling.

Voorbeeld: assessment factor voor verschil in tijdsduur

Voor heel veel stoffen is, op basis van experimentele proefdier studies, de ratio berekend van BMD's verkregen uit studies met een semi-chronische en een chronische blootstelling. In onderstaande figuur staat deze ratio op de X-as. Deze ratio is de factor die nodig is om de vertaling tussen beide blootstellingsduren te maken. De hoogte van de balkjes geeft het aantal stoffen weer. Helemaal links staan de paar stoffen waarvoor de factor tussen semi-chronische en chronische blootstelling klein is, helemaal rechts de paar stoffen waarvoor die factor groot is.

Van een nieuwe of onbekende stof weten we niet welke factor er zit tussen de BMD's voor semi-chronische en chronische blootstelling. Als we aan de veilige kant willen zitten, gaan we ervan uit dat de stof ergens aan de rechterkant hoort, bij de stoffen waarvoor de ratio tussen semi-chronische en chronische blootstelling relatief groot is. We kunnen dan kiezen voor de factor die voor bijvoorbeeld 95% van de stoffen voldoende is om het verschil in blootstellingsduur af te dekken. Als we kiezen voor de factor die 50% van de stoffen afdekt, is de kans groter dat voor de onbekende stof de ratio tussen de BMD's bij semi-chronische en chronische blootstelling in werkelijkheid groter is dan de gekozen waarde.



⁴ <https://www.rivm.nl/en/aproba-plus>

In de gebruikelijke deterministische risicobeoordeling wordt voor elke AF een enkele puntwaarde gebruikt. Deze waarde moet de mogelijke verschillen afdekken tussen een realistische humane blootstellingssituatie en de proefopzet van de studie waar een eindpunt uit is verkregen. Echter, in plaats van een puntwaarde kan ook de gehele verdeling worden verrekend bij het afleiden van een gezondheidskundige grenswaarde. Berekeningen die gebruik maken van gehele verdelingen worden probabilistisch genoemd.

1.4 Status en terminologie

De wetenschappelijke status van de volgens deze handleiding afgeleide humane indicatieve MTR's is minder dan die van een volwaardige (gedegen) variant. Om onderscheid te maken met de gedegen humane MTR's, TDI's, TCA's, etc. en geaccepteerde kankerrisico's, wordt het resultaat altijd voorzien van de aanduiding 'indicatief'.

In navolging van de gedegen methodiek wordt door middel van een subscript aangegeven wat de blootstellingsroute is. Het indicatieve humane MTR voor orale blootstelling heet daarom 'i-MTR_{oraal}', het i-MTR voor de inhalatoire route wordt aangeduid als 'i-MTR_{inhalatie}'. Humane i-MTR's voor genotoxisch carcinogenen, die het resultaat zijn van een kwantitatieve kankerrisicoschatting, worden aangeduid als 'i-MTR_{KRB, oraal}' of 'i-MTR_{KRB, inhalatie}'.

De humane i-MTR's die volgens deze handleiding zijn afgeleid, zijn wetenschappelijke advieswaarden. Deze advieswaarden kunnen door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat worden betrokken bij het vaststellen van normen⁵. De beleidsmatig vastgestelde normen worden gepubliceerd op de RIVM Website Risico's van Stoffen⁶

⁵ Procedure vaststelling normen: <https://rvs.rivm.nl/documenten/procedure-vaststelling-normen>

⁶ <https://rvs.rivm.nl/>

2 Afleiding van het i-MTR_{humaan}

2.1 Algemene aanpak

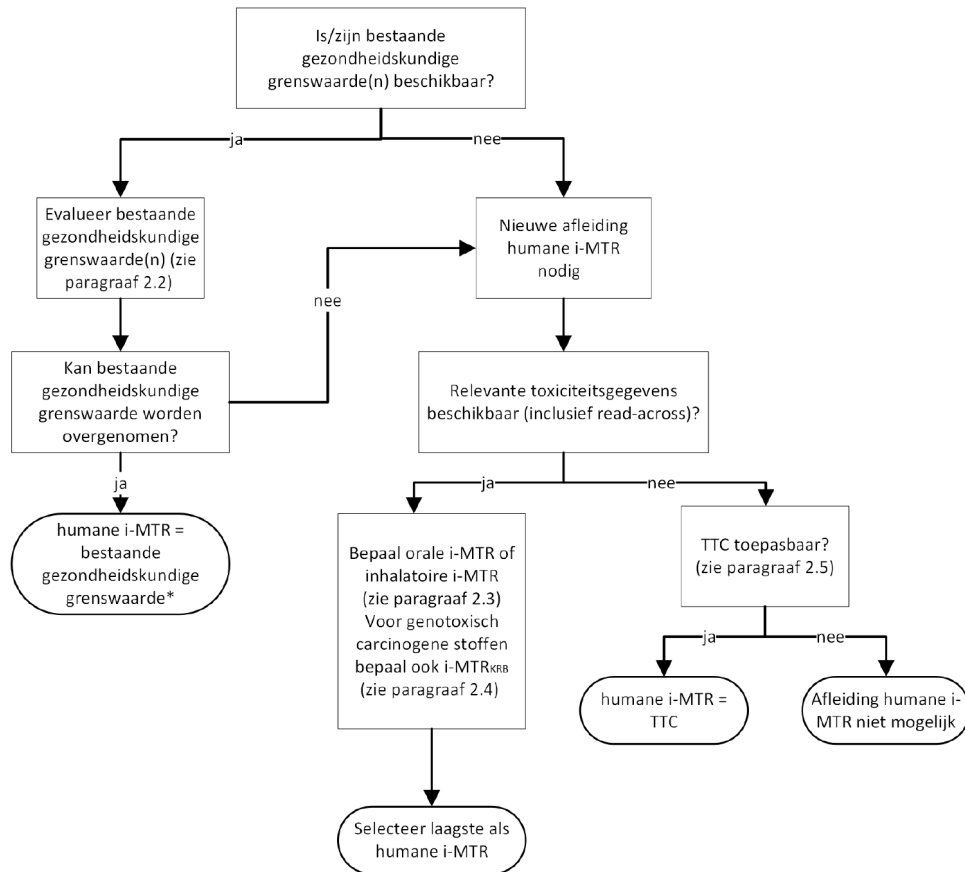
Schema 1 geeft de algemene werkwijze bij het afleiden van humaan-toxicologische i-MTR's. Afhankelijk van de beschikbare gegevens, zijn er verschillende manieren waarop een i-MTR_{humaan} kan worden afgeleid. In volgorde van voorkeur is dat over het algemeen (Schema 1):

- Overnemen van een bestaande gezondheidkundige grenswaarde. Dit kan een waarde zijn die door een (inter)nationale instantie is afgeleid. De kwaliteit van de afleiding van de waarde, zoals de selectie van de kritische studie, het toxicologische eindpunt en de gebruikte assessment factoren, wordt getoetst aan de vereiste werkwijze. Zie paragraaf 2.2 voor meer uitleg.
- Zijn er geen (inter)nationaal afgeleide gezondheidkundige grenswaarden beschikbaar, of voldoet de afleidingsmethodiek niet aan de vereiste werkwijze, dan worden de beschikbare humaan-toxicologische gegevens op pragmatische wijze in kaart gebracht met behulp van een aantal standaard gegevensbronnen, inclusief *read-across* of *grouping*. Vervolgens wordt een i-MTR_{humaan} bepaald met behulp van assessment factoren of, in het geval van genotoxisch carcinogenen, met een eenvoudige risicoberekening. Zie paragraaf 2.3 en 2.4 voor meer uitleg.
- Voor stoffen waarvoor geen bestaande gezondheidkundige grenswaarde is en geen of nauwelijks humaan-toxicologische gegevens voorhanden zijn, wordt onderzocht of een i-MTR_{humaan} afgeleid kan worden met behulp van de '*Threshold of Toxicological Concern*': de TTC. Zie paragraaf 2.5 voor meer uitleg.

Zowel bij het evalueren van bestaande gezondheidkundige grenswaarden als bij het afleiden van een nieuw i-MTR_{humaan}, moet altijd aandacht gegeven worden aan genotoxiciteit. Voor elke stof wordt gecontroleerd of er aanwijzingen zijn vanuit in-vitro studies, QSAR of read-across voor genotoxiciteit en of dit is meegenomen en afgedekt in de bestaande gezondheidkundige grenswaarde(n). Als beschikbare proefdierstudies of andere informatie wijst op carcinogeniteit van de stof en genotoxiciteit als onderliggend mechanisme niet kan worden uitgesloten, wordt ook het kankerrisico berekend (zie paragraaf 2.4). Een kankerrisicoberekening zal in veel gevallen tot een lagere waarde leiden dan een i-MTR op basis van niet-carcinogene effecten, maar het is mogelijk dat hierop uitzonderingen zijn.

De keuze van het uiteindelijke i-MTR_{humaan} is een gemotiveerde afweging. Als er meerdere (bestaande) waarden zijn, zal de uiteindelijke keuze samenhangen met de kwaliteit van de afleiding en de gebruikte toxiciteitsgegevens.

Schema 1: Afleiding $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ (overkoepelend schema).



* Indien 'unit risk', dan eventueel omrekenen naar relevant risiconiveau

2.2 Bestaande gezondheidskundige grenswaarden

In de afleiding van humane i-MTR's wordt als eerste nagegaan of het RIVM of andere erkende instanties TDI's, TCA's of kwantitatieve kankerrisicoschattingen hebben gepubliceerd die bruikbaar zijn. Hierbij valt te denken aan de volgende bronnen (niet uitputtend):

- RIVM-rapporten die zijn gepubliceerd ter onderbouwing van het bodembeleid (Baars et al., 2001; Brand et al., 2012; Janssen et al., 1995; Tiesjema & Baars, 2009) en eerder uitgebrachte (ad-hoc) adviezen van het RIVM;
- Databestanden en websites met risicogrenzen en normen. Een goede ingang naar relevante informatie zijn het OECD eChemPortal <https://www.chemportal.org/chemportal/> en de WHO-website <http://www.inchem.org/#/search>. Andere relevante websites zijn:
 - o ATSDR <https://www.atsdr.cdc.gov/>
 - o ECHA⁷ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals>
 - o EFSA <http://www.efsa.europa.eu/> en <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>
 - o US EPA IRIS <https://www.epa.gov/iris>
 - o US EPA Human Health Benchmarks <https://www.epa.gov/sdwa/human-health-benchmarks>
 - o ITER www.iter.tera.org
 - o OEHA <https://oeha.ca.gov/>;
 - o WHO-JECFA <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>
 - o US National Institutes of Health PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Databases en/of rapportages in het kader van arbeidsveiligheid; de arbeidshygiënische normen zijn zelf niet relevant, maar onderliggende studies kunnen dat wel zijn:
 - o Gezondheidsraad www.gezondheidsraad.nl
 - o IFA <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>;
 - o SCOEL <https://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&intPageId=684&langId=en>;
 - o ECHA <https://echa.europa.eu/nl/oel-process>
- Voor (actieve stoffen in) geneesmiddelen zijn toxicologische proefdiergegevens meestal niet publiekelijk beschikbaar. Conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen (Van der Aa et al., 2010) kan een i-MTR_{oraal} worden afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis. Relevante bronnen die hiervoor geraadpleegd kunnen worden zijn:

⁷ Voor door Risk Assessment Committee (RAC) afgeleide Derived No Effect Levels (DNEL's) en Derived Minimum Effect Levels (DMEL's). De kwaliteit van de DNEL's en DMEL's in registratiedossier is doorgaans nog niet getoetst en worden om die reden niet meegenomen.

- Geneesmiddeleninformatiebank <https://www.cbg-meb.nl/>
- Farmaceutisch Kompas
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- WHO Defined Daily Dose <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>

Alle relevante bestaande waarden worden met een korte samenvatting en evaluatie in het advies opgenomen. De samenvatting geeft tenminste informatie over de kritische studie, het geselecteerde toxicologische eindpunt en de NOAEL (of ander *Point of Departure*, PoD) hiervoor, en de gebruikte assessment factoren.

De algemene regel is dat een bestaande waarde kan worden overgenomen, als de afleidingsmethodiek aansluit bij de manier waarop het RIVM nu een i-MTR_{oraal} zou afleiden. Daarbij wordt gekeken naar een aantal zaken, zoals de selectie van de kritische studie, het toxicologische eindpunt en PoD daarvoor, en de gebruikte assessment factoren. Verder is hierboven uitgelegd dat een BMDL een wetenschappelijk beter onderbouwde PoD is dan een NOAEL (zie paragraaf 1.2.1). Een bestaande gezondheidkundige waarde op basis van een BMDL heeft de voorkeur boven een bestaande gezondheidkundige waarde op basis van een NOAEL uit dezelfde studie.

Indien bestaande reviews beschikbaar zijn, wordt nog altijd in het openbare deel van het REACH registratiedossier gecontroleerd of aanvullende studies zijn gedaan. Verder is al genoemd dat moet worden gecontroleerd of genotoxiciteit is meegenomen en afgedekt.

Bij meerdere bestaande waarden valt de keuze dus niet automatisch op de laagste waarde, de meest recente waarde, of de waarde die in het verleden door het RIVM is afgeleid, maar op de waarde die het meest aansluit bij de afleidingsmethodiek zoals beschreven in deze handleiding. In de rapportage wordt de keuze van het i-MTR_{humanaan} gemotiveerd. In principe worden bestaande waarden bij overname als i-MTR_{humanaan} aangeduid, omdat er geen her-evaluatie van studies plaatsvindt.

In de praktijk komt het regelmatig voor dat een bestaande grenswaarde qua afleidingsmethodiek niet overeenkomt met de huidige werkwijze, bijvoorbeeld bij de keuze van de AF's. Als de grenswaarde niet als zodanig wordt overgenomen, kunnen de onderliggende gegevens wel worden gebruikt als basis voor een i-MTR_{humanaan} op basis van stofs specifieke data (zie paragraaf 2.3).

2.3 Humane i-MTR's op basis van stofs specifieke data

2.3.1 Toxicologisch pakket voor gedegen humane MTR's

De afleiding van humane i-MTR's is gebaseerd op de afleiding van gedegen gezondheidkundige grenswaarden zoals beschreven in Janssen & Speijers (1997) en Baars et al. (2001). In de basis is de werkwijze uit deze rapporten nog steeds geldig, maar waar nodig zijn recentere inzichten uit REACH en andere stoffenkaders in de huidige handleiding verwerkt. Adequate toepassing van deze gedegen methodiek vereist relatief veel kennis over de stof en van het vakgebied van de

toxicologie. Afleiding van een gedegen gezondheidkundige grenswaarde vereist een 'volledig' toxicologisch pakket waarin een stof voor alle belangrijke toxicologische eindpunten is onderzocht (zie Tabel 2).

2.3.2 *Werkwijze voor humane i-MTR's*

De werkwijze voor humane i-MTR's is een vereenvoudiging van de algemene methode zoals hierboven genoemd. In principe worden ze op eenzelfde manier afgeleid als de gedegen humane MTR's, maar de aanpak is pragmatischer en vaak zullen de beschikbare data beperkter zijn.

Er wordt niet uitputtend naar toxiciteitsgegevens gezocht in de openbare literatuur, maar gebruik gemaakt van onderzoekssamenvattingen in beschikbare gezondheidkundige evaluaties, inclusief de studies uit het openbare deel van het REACH registratiedossier.

Humane toxiciteitsgegevens, bijvoorbeeld uit vrijwilligersstudies, kunnen worden gebruikt bij de afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$. Voor veel stoffen zijn dit soort gegevens echter niet beschikbaar of zijn de gegevens onvoldoende om als basis voor een gezondheidkundige grenswaarde te dienen. Ze kunnen echter wel zijn meegenomen bij de onderbouwing van bestaande waarden (zie paragraaf 2.2), bijvoorbeeld voor arbeidshygiënische normen. In dat geval worden ze ook meegenomen bij de evaluatie van bestaande gegevens.

Zoals aangegeven in paragraaf 2.1, dient voor elke stof gekeken te worden of er aanwijzingen zijn voor genotoxiciteit. Zijn die aanwijzingen er niet, dan geeft schema 2 een overzicht hoe de beschikbare studies worden gebruikt en welke AF's worden toegepast in de afleiding van een $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$. Zoals in paragraaf 1.3 is aangegeven wordt uitgegaan van deterministische AFs (puntwaarde). Zie voor een verdere toelichting de tekst onder het schema. Zijn er wel aanwijzingen voor genotoxiciteit en wijzen de beschikbare toxiciteitsgegevens of andere informatie tevens op carcinogeniteit van de stof, dan wordt ook een $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ berekend met behulp van de kankerrisicobenadering (zie paragraaf 2.4), tenzij genotoxiciteit als onderliggend mechanisme uitgesloten kan worden.

Tabel 2 Inhoud van een volledig toxicologisch pakket^a (gebaseerd op Janssen & Speijers, 1997; Baars et al., 2001; ECHA, 2012)

Subacute toxiciteit:	Herhaalde toediening over 14-28 dagen.	en/of
Semi-chronische toxiciteit:	toediening gedurende 10% van de levensduur van de proefdieren (meestal 90-dagen-studies);	en/of
Chronische toxiciteit:	toediening gedurende de hele levensduur ($\geq 90\%$) van de proefdieren; combinatie met carcinogeniteitstudie is mogelijk;	en
Carcinogeniteit:	toediening gedurende de hele levensduur; in het bijzonder van belang als aan de carcinogeniteit in de chronische studie geen aandacht is besteed, zeker als een stof genotoxisch is of daarvan wordt verdacht;	en
Ontwikkelingstoxiciteit:	toediening gedurende de dracht (om schadelijke effecten op embryo of foetus te detecteren);	en
Reproductietoxiciteit:	continue toediening over 1-3 generaties (om schadelijke effecten op de voortplanting te detecteren);	en
Genotoxiciteit:	diversiteit van testsystemen zowel <i>in vitro</i> als <i>in vivo</i> (om schadelijke effecten op het genetisch materiaal te detecteren) ^b .	

^a Uit studies naar acute toxiciteit, huid of oogirritatie, corrosiviteit en sensibilisatie kunnen in het algemeen geen PoD worden geïdentificeerd, welke bruikbaar zijn als basis voor de afleiding van een MTR.

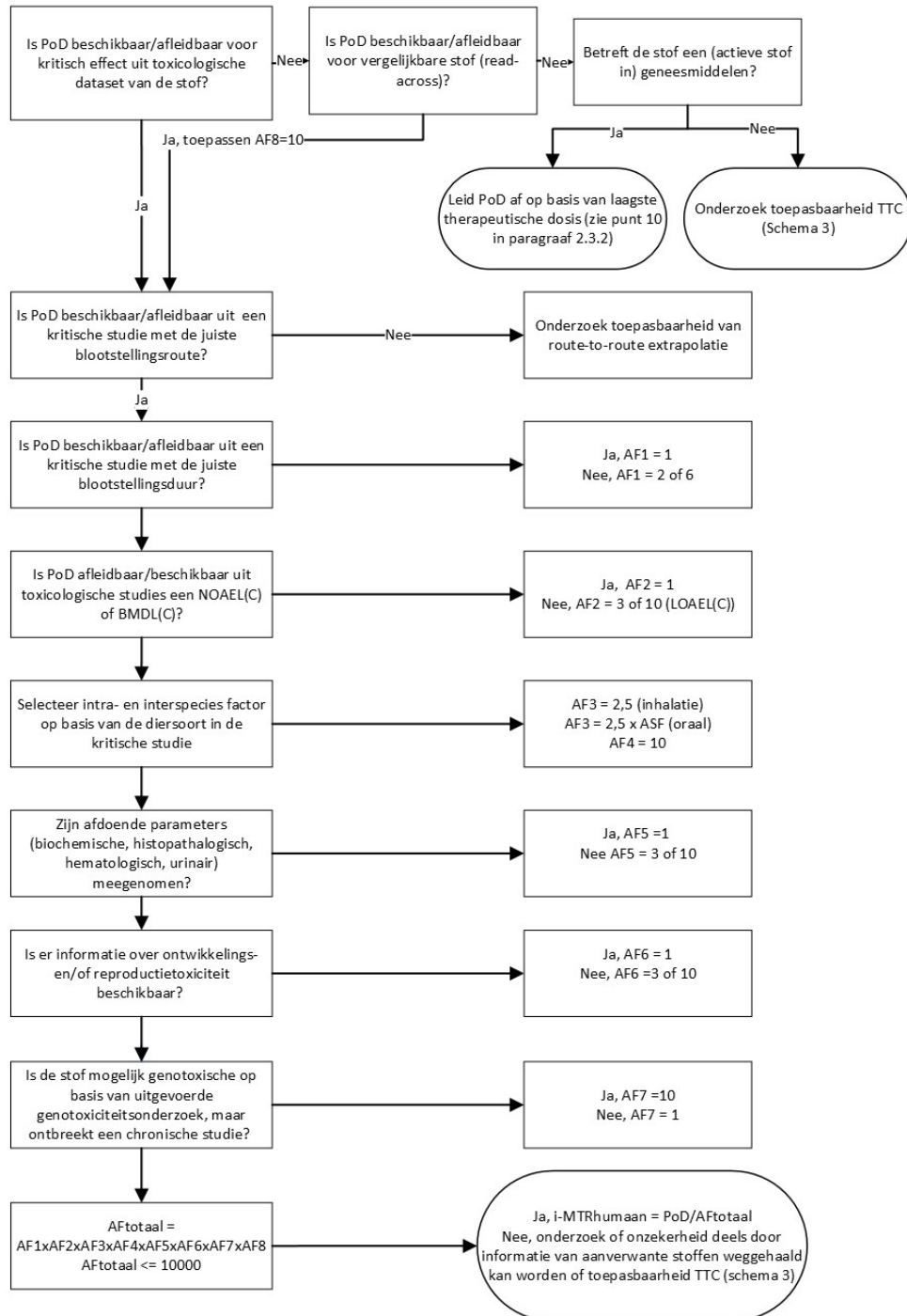
^b Tegenwoordig zijn adequate QSAR-overwegingen ook mogelijk, bijvoorbeeld de OECD QSAR Toolbox⁸, DEREK⁹ en Deense QSAR Database¹⁰.

⁸ <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>

⁹ <https://www.lhasalimited.org/solutions/>

¹⁰ <https://qsar.db.food.dtu.dk/database/index.html>

Schema 2: Afleiding $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ uit toxiciteitsdata, voor niet-genotoxische stoffen. Lees de toelichting onder het schema.



Ter toelichting op Schema 2 het volgende.

1. Een NOAEL is de hoogst geteste dosering zonder statistisch significant en/of toxicologisch relevant effect. Als dosis-respons-informatie daartoe aanleiding geeft, kunnen ook statistisch niet-significante veranderingen in de respons of toename van de incidentie van een respons als schadelijk effect of onacceptabel risico worden aangemerkt, met een lagere PoD tot gevolg. Van sommige effecten is bekend dat zij voor de mens niet van belang zijn. Als een NOAEL uit een dierstudie op zo'n effect is gebaseerd, kan worden besloten om een ander effect en PoD te gebruiken als uitgangspunt voor het $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$.
2. Als verschillende instanties voor dezelfde studie en hetzelfde kritisch effect een BMDL met een relevant effectniveau en een NOAEL rapporteren, heeft de BMDL de voorkeur voor de afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$. Bij twijfel aan een gerapporteerde NOAEL of BMDL kan ervoor worden gekozen zelf een BMDL af te leiden met de gegevens die aan die gerapporteerde BMDL ten grondslag liggen.
3. Wanneer alleen een LOAEL beschikbaar is, moet eerst worden bekeken of er een BMDL kan worden afgeleid. Voor continue effecten is hiervoor minimaal een gemiddelde en standaarddeviatie van kritische effect en de groepsgrootte nodig. In geval van binaire eindpunten zijn gegevens over incidentie en groepsgrootte nodig. Als een BMDL afleiding niet mogelijk is, kan een $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ worden afgeleid op basis van een LOAEL waarbij een AF van 3 of 10 wordt toegepast. Een AF van 3 kan worden toegepast wanneer slechts minimale effecten optreden, zoals biochemische veranderingen, subcellulaire proliferatie of veranderingen in organellen of celveranderingen (hyperplasie, hypertrofie of atrofie) en er geen veranderingen in orgaangewicht optreden of als het risico op een (vervolg) effect al is afgedekt met een andere studie. Een AF van 10 kan overwogen worden in situaties waarin de effecten bij de LOAEL ernstig en onomkeerbaar zijn of waarin effect op orgaan- of organismeniveau niet kan worden uitgesloten vanwege de korte tijdsduur van een studie. Ook de kwaliteit van een toxiciteitsstudie (bijv. groepsgrootte, statistische methoden, onderzoekopzet) waaruit een LOAEL is afgeleid kan aanleiding geven voor een AF van 10. Deze criteria kunnen een handvat bieden, maar er zal altijd een *case-by-case* afweging moeten worden gemaakt op basis van alle beschikbare gegevens. Als blijkt dat het $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ niet kan worden afgeleid op basis van de LOAEL, leidt dit tot Schema 3 (verkenning van toepasbaarheid van de TTC, zie paragraaf 2.5).
4. In Schema 2 worden de toe te passen AF's bepaald aan de hand van een aantal vragen. Tabel 3 geeft hierover meer uitleg. De factoren voor tijdsduurcorrectie (AF_1 ; van semi-chronisch naar chronisch of van sub-acute naar chronisch) en voor inter- en intraspeciesverschillen (AF_3 en AF_4 , respectievelijk) zijn ontleend aan de REACH-guidance (ECHA, 2012). Als er stofspecifieke informatie is, kunnen de factoren gemotiveerd worden aangepast. Afwijkingen kunnen verder betrekking hebben op de noodzaak tot

extra AF's voor niet of onvoldoende onderzochte toxicologische eindpunten (AF₅ en AF₆, data-lacunes; zie punt 4) of op extrapolatie van LOAEL naar NOAEL (AF₂; zie punt 3). Bestaande kennis over de structureel verwante stoffen kan ook gebruikt worden om AF₂, AF₅ en/of AF₆ af te stemmen (zie 2.3.3).

Tabel 3 Overzicht van assessment factoren (AF's).

Afkorting	Type	Waarde	Verklaring
AF ₁	semi-chronische naar chronische blootstelling ^a	2	Voor extrapolatie van gegevens uit een semi-chronische studie naar chronische blootstelling
	sub-acute naar chronische blootstelling ^a	6	Voor extrapolatie van gegevens uit een sub-acute studie naar chronische blootstelling
AF ₂	LOAEL naar NOAEL	3 of 10 ^b	voor extrapolatie van een LOAEL naar een NOAEL (<i>case-by-case</i> , afhankelijk van bijvoorbeeld ernst van effect, afstand tussen testdoseringen, vorm van dosis-responscurve, locatie op de dosis-responsecurve)
AF ₃	interspecies	10 (rat oraal) of 2,5 (inhalatie)	Voor de extrapolatie van gemiddelde proefdier naar gemiddelde mens; voor orale studies opgebouwd uit een factor voor allometrische schaling (ASF) en een factor voor resterende onzekerheid (2,5); ASF = rat 4, muis 7, hamster 5, cavia 3, konijn 2,4, aap 2, hond 1,4 (ECHA, 2012). Voor orale rattenstudies geldt default AF ₁ = 10. Voor inhalatiestudies geldt AF ₁ = 2,5, ongeacht het proefdier
AF ₄	intraspecies	10	Voor extrapolatie van het effect in een gemiddelde mens naar de gevoelige mens
AF ₅	data-lacunes	3 of 10	ondervangt onzekerheid ten gevolge van een incomplete dataset (<i>case-by-case</i> , hoogte afhankelijk van aard stof, verwachte potentie). Belangrijk voor een adequate NOAEL of BMDL (LOAEL) is dat voldoende relevante

Afkorting	Type	Waarde	Verklaring
			parameters (zowel biochemische, histopathologische, hematologische als urineanalyses) zijn onderzocht, bij voorkeur in studies die volgens OECD-protocol en onder GLP-condities zijn uitgevoerd. Als niet aan deze voorwaarde is voldaan, moet een factor van 3 of 10 worden toegepast.
AF ₆	data-lacunes	3 of 10	Als voor reprotoxiciteit zowel geen fertiliteits- en geen pre/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht zijn moet een factor van 10 worden toegepast. Als een van beide aspecten wel is onderzocht kan overwogen worden om een factor van 3 toe te passen.
AF ₇	Mogelijke genotoxische werking	10	Ondervangt onzekerheid over genotoxische werking bij afwezigheid van chronische proefdierstudies.
AF ₈	Read-across	10	Voor read-across wordt een factor van 10 toegepast, hiervan kan gemotiveerd worden afgeweken, bijvoorbeeld als aannemelijk is dat de gebruikte gegevens worst case zijn voor de te beoordelen stof.

a: voor toelichting op semi-chronische, chronische en sub-acute blootstelling, zie Tabel 2
b: enkel als onderliggende data niet beschikbaar zijn om BMD analyse uit te voeren, zie punt 3

- Voor de afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{huuman}}$, inhalatie op basis van inhalatoire toxiciteitsdata moet een tijdgecorrigeerde PoD worden afgeleid: omrekening van blootstellingsduur x uur/dag, y dagen per week in het toxicologisch experiment naar 24 uur/dag, 7 dagen/week. Er kunnen toxicologische/kinetische argumenten bestaan om hiervan af te wijken, zoals in het geval van lokale effecten omdat de dosis in dat geval belangrijker is dan de duur van de blootstelling.
- Als adequate data ontbreken voor de relevante blootstellingsroute, kan, onder voorwaarden, gebruik gemaakt worden van toxicologische data verkregen uit studies uitgevoerd voor een andere route. Dit heet 'route-to-route'-extrapolatie. Conform REACH-richtlijnen (ECHA, 2012) mag dit alleen voor systemische effecten en onder bepaalde voorwaarden, zoals inzicht in een

mogelijke aanwezigheid van een “first pass effect”, inzicht in de tijdsduur van dosering (m.a.w. is de combinatie van dosis en tijdsduur waarbinnen die dosis is gegeven vergelijkbaar voor beide routes), maar ook of er inzicht is in de mogelijkheid van lokale effecten voor de route waarnaar wordt geëxtrapoleerd. Er zal altijd een *case-by-case* afweging moeten worden gemaakt of *route-to-route* extrapolatie mogelijk is.

In geval orale-naar-inhalatoire extrapolatie passend wordt geacht, gebeurt omrekening van de orale PoD naar een ‘corrected’ inhalatoire PoD met een ademvolume van 1,15 m³/kg lg per dag voor de rat en 2,0 m³/kg lg per dag voor de muis (ECHA, 2012)¹¹. Als informatie beschikbaar is, kan worden gecorrigeerd voor verschillen in absorptie bij orale en inhalatoire blootstelling. Als informatie ontbreekt, is voor orale-naar-inhalatoire extrapolatie de standaard aanname dat de absorptie voor de uitgangsroute een factor 2 lager is dan voor de te berekenen route (ECHA, 2012). PoD’s gebaseerd op lokale effecten lenen zich over het algemeen niet voor *route-to-route* extrapolatie. Een lokaal effect is een effect dat wordt waargenomen op de plaats van het eerste contact, bijvoorbeeld luchtwegirritatie of irritatie in het maag-darmkanaal. Ze kunnen alleen worden meegenomen in de afleiding van het i-MTR_{humanaan} als hiervoor een inhoudelijke argumentatie wordt gegeven.

7. Hoe hoger de totale AF, des te onzekerder is het resulterende i-MTR_{humanaan}. Bij een hoge totale AF kan verkend worden of het gebruik van gegevens voor een verwante verbinding een deel van de onzekerheid kan wegnemen (*read-across*; zie paragraaf 2.3.3 voor meer uitleg). Is normstelling beschikbaar voor een dergelijke verwante verbinding, dan kan mogelijk daarnaar verwezen worden. Een andere optie is om te kijken naar de TTC-benadering (zie paragraaf 2.5). Een totale AF van 10.000 kan als arbitraire grens worden aangehouden waarbij zo’n verkenning zinvol is.
8. Voor sommige gezondheidseffecten, zoals hormoonverstorende en respiratoire sensibiliserende effecten, is het lastig om een risicogrens af te leiden. Voor sensibiliserende stoffen gaat aan een allergische reactie (elicitatie) een inductie (sensibilisatie) vooraf. Hoewel het aannemelijk is dat er een risicogrens bestaat waaronder geen sensibilisatie ontstaat, is het in de praktijk lastig om deze risicogrens af te leiden omdat wordt aangenomen dat de concentratie waaronder geen sensibilisatie optreed heel laag is (Gezondheidsraad, 2008).

Voor hormoonverstorende stoffen is nog onduidelijk welke eigenschappen een stof moet hebben om echt een hormoonverstorende stof te zijn. EFSA (2018) en OECD guidance document 150 (OECD, 2018) zijn richtlijnen die helpen bij het identificeren van hormoonverstorende stoffen. Op dit moment zijn er nog geen richtlijnen hoe een gezondheidkundige waarde voor hormoonverstorende effecten kan worden afgeleid. Voor deze

¹¹ Voor andere proefdieren kan het ademvolume worden berekend met de gegevens in tabel R.8-17 in ECHA (2012).

gezondheidseffecten zal een *case-by-case* afweging moeten worden gemaakt of een $i\text{-MTR}_{\text{humaaan}}$ kan worden afgeleid op basis van alle beschikbare gegevens.

9. Voor (actieve stoffen in) geneesmiddelen zijn toxicologische proefdiergegevens meestal niet publiekelijk beschikbaar. Conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen (Van der Aa et al., 2010) kan een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ worden bepaald op basis van de laagste therapeutische dosis door toepassing van veiligheidsfactoren en uitgaande van een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname (zie Deel 5 Risicogrenzen per compartiment). De volgende veiligheidsfactoren kunnen worden toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en eventueel een extra factor 10 voor bijvoorbeeld ontbrekende data of onzekerheid in bepaalde eindpunten zoals ontwikkelings- en reproductietoxiciteit.

2.3.3

Grouping en read-across

Door middel van '*grouping*' en '*read-across*' is het mogelijk om datavereisten in te vullen met behulp van gegevens over structuurverwante stoffen. Deze methodiek van '*grouping*' en '*read-across*' is onder meer bedoeld om het aantal dierproeven te verminderen. '*Grouping*' is het groeperen van structuuranalogen waarvan de fysisch-chemische, toxicologische, ecotoxicologische en/of milieuchemische eigenschappen gelijk zijn of zich volgens een bepaald patroon gedragen. De gelijkenis tussen stoffen kan berusten op een gedeelde functionele groep (chemische gelijkwaardigheid), een gedeelde moederstof en/of dezelfde afbraakproducten, of een gedeeld patroon in eigenschappen, bijvoorbeeld een afnemende toxiciteit met toenemende ketenlengte. Binnen zo'n groep van verwante stoffen is het mogelijk om ontbrekende gegevens voor de ene stof aan te vullen met behulp van gegevens van een andere stof uit de groep ('*read-across*'). Binnen REACH en andere stoffenkaders wordt hier gebruik van gemaakt. De voorwaarden en methoden voor *grouping* en *read-across* onder REACH zijn vastgelegd in aparte guidance documenten (ECHA, 2008, 2013, 2017).

Binnen de methodiek voor het afleiden van $i\text{-MTR}$'s is *read-across* aan de orde als er in bestaande beoordelingen gebruik van is gemaakt. Bij stoffen zonder bestaande gezondheidskundige evaluaties, kan *read-across* een mogelijkheid zijn om een $i\text{-MTR}_{\text{humaaan}}$ af te leiden in geval van een ontoereikende dataset. In sommige gevallen ligt *grouping* en *read-across* voor de hand. Een voorbeeld zijn de boriumzouten waarvan de toxische werking in alle gevallen is terug te voeren op boorzuur. Over het algemeen is voor het toepassen van *read-across* echter specialistische kennis nodig over de relatie tussen structuur en toxiciteit. De QSAR Toolbox is een hulpmiddel om relevante chemische structuren te selecteren en de beschikbare toxiciteitsgegevens te inventariseren (OECD, 2021). Met de ZZS Similarity Tool op de Risico's van stoffen website¹² kan gekeken worden of er ZZS (zeer zorgwekkende stoffen)

¹² <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/Zeer-Zorgwekkende-Stoffen/ZZS-Similarity-Tool>

zijn¹³ die qua structuur een voldoende goede match (d.w.z. met een 'similarity' >50%) vormen met de stof, waarvoor een MTR is gevraagd, om eventueel *read-across* te kunnen uitvoeren. Bij de afleiding van een i-MTR_{humanaan} met behulp van *grouping* en *read-across* wordt een extra AF van 10 toegepast. Hiervan kan gemotiveerd worden afgeweken, bijvoorbeeld als aannemelijk is dat de gebruikte gegevens *worst case* zijn voor de te beoordelen stof.

Bij het afleiden van een i-MTR_{humanaan} kan 'read-across' ook gebruikt worden om AF₂, AF₅ en/of AF₆ af te stemmen. Als een goede reproductie ontbreekt maar op basis van read-across kan worden vastgesteld dat reprotoxische effecten waarschijnlijk geen issue zullen zijn, kan voor AF₆ voor een factor kleiner dan 10 worden gekozen, of zelfs voor 1.

2.4 Humane i-MTR's voor genotoxisch carcinogenen

Als de beschikbare informatie wijst op carcinogeniteit van de stof en genotoxiciteit als onderliggend mechanisme niet kan worden uitgesloten, wordt een i-MTR_{humanaan} berekend met behulp van de kankerrisicobenadering. Hierin wordt de dosis of concentratie berekend die hoort bij het beleidsmatig vastgestelde acceptabel risiconiveau van 1 op 10⁴ per leven voor bodem, grondwater en lucht, of bij 1 op 10⁶ per leven voor oppervlaktewater en drinkwater; zie paragraaf 1.2.2 en tabel 1.

De dosering of concentratie waarbij het voor de mens geaccepteerd kankerrisico bereikt wordt, kan worden afgeleid uit bestaande risicokarakteriseringen, bijvoorbeeld door de 'unit risks' zoals gepubliceerd door de US EPA om te rekenen naar het relevante risiconiveau. Als er nog geen bestaande waarde is, wordt het i-MTR_{KRB} afgeleid volgens een eenvoudige lineaire interpolatie volgens de vergelijkingen hieronder. Daarbij wordt de verkregen D_h^x de i-MTR_{KRB, oraal}, en de verkregen C_h^x de i-MTR_{KRB, inhalatie}. De methode is gebaseerd op Linders (1990), Gezondheidsraad (2012) en ECHA (2012).

Voor de orale route:

$$D_h^x = \frac{I_{\text{human}}}{I_{\text{exp}}} \times \frac{t_{\text{exp}}}{t_{\text{life}}} \times \frac{t_{\text{exposure}}}{t_{\text{life}}} \times d_{\text{exp}} \quad (1)$$

$$d_{\text{exp}} = d_{\text{exp, animal}} \times \frac{1}{\text{ASF}} \quad (2)$$

waarin:

- D_h^x : dosering waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;
- I_{human} : geaccepteerd extra kankerrisico: bodem 10⁻⁴, oppervlaktewater en drinkwater 10⁻⁶;
- I_{exp} : tumorincidentie bij laagste tumorigene dosering in het proefdierexperiment of incidentie bij berekende BMDL;
- t_{exp} : duur van het proefdierexperiment in dagen;

¹³ Een stof is ZZS als de stof qua humaan-relevante gevaarseigenschappen een classificatie voor CMR (carcinogeniteit, mutageniteit of reproductietoxiciteit) heeft in categorie 1A/1B (een stof met classificatie in categorie 2 is dus niet ZZS) of endocrien verstorend is.

- t_{life} : levensduur van proefdieren in dagen: rat = 1000; muis 750;
 $t_{exposure}$: blootstellingsduur in het proefdierexperiment in dagen;
 $d_{exp,animal}$: laagste tumorigene dosering (of BMDL) in proefdierexperiment, gecorrigeerd naar blootstellingsregime voor algemene bevolking (7 dagen/week);
ASF : allometrische schalingsfactor van proefdier naar mens bij orale blootstelling: rat 4, muis 7, hamster 5, cavia 3, konijn 2,4, aap 2, hond 1,4 (ECHA, 2012).

Voor de inhalatoire route geldt vergelijking 3:

$$C_h^X = \frac{I_{human}}{I_{exp}} \times \frac{t_{exp}}{t_{life}} \times \frac{t_{exposure}}{t_{life}} \times C_{exp} \quad (3)$$

$$C_{exp} = C_{exp,animal} \times IF \quad (4)$$

waarin:

- C_h^X : concentratie waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;
 I_{human} : geaccepteerd extra kankerrisico: lucht 10^{-4} ;
 I_{exp} : tumorincidentie bij laagste tumorigene dosering in het proefdierexperiment, of incidentie bij berekende BMCL;
 t_{exp} : duur van het proefdierexperiment in dagen;
 t_{life} : levensduur van proefdieren in dagen: rat = 1000; muis 750;
 $t_{exposure}$: blootstellingsduur in het proefdierexperiment in dagen;
 $C_{exp,animal}$: laagste tumorigene concentratie (of BMCL) in proefdierexperiment, gecorrigeerd naar blootstellingsregime voor algemene bevolking (24 uur/dag, 7 dagen/week);
IF : inhaleerbare fractie. Standaard wordt aangenomen dat de totale fractie van de stof beschikbaar is voor opname. Default is 1.

De factor t_{exp}/t_{life} corrigeert voor de extra tumoren die gedurende het leven gevormd zouden zijn in het geval *het experiment* korter is dan de levensduur van het proefdier. De factor $t_{exposure}/t_{life}$ corrigeert voor de extra tumoren die gedurende het leven gevormd zouden zijn in het geval *de blootstellingsduur* korter is dan de levensduur van het proefdier.

2.5 Humane i-MTR's op basis van stofgroepspecifieke TTC's

Voor stoffen waarvoor geen, of nauwelijks humaan-toxicologische gegevens voorhanden zijn, kan onderzocht worden of een $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ afgeleid kan worden met behulp van de '*Threshold of Toxicological Concern*': de TTC. De TTC is een standaard innameniveau dat hoogstwaarschijnlijk als veilig kan worden beschouwd (geen 'concern'). Dit niveau is afgeleid op basis van een data-analyse van stoffen waarvoor wel toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. Op basis van deze gegevens zijn grenzen voor groepen stoffen geschat waarbij er geen effect verwacht wordt. Deze grenzen kunnen vervolgens worden gebruikt voor niet-onderzochte stoffen die binnen een TTC groep passen. Het TTC concept is ontwikkeld voor stoffen die worden opgenomen via voedsel en heeft dus in principe betrekking op de orale

route. Er zijn ook TTC's voor inhalatoire blootstelling ontwikkeld (zie paragraaf 2.5.2).

In het kader van de afleiding van indicatieve milieukwaliteitsnormen voor (grond)water en bodem kan het zinvol zijn om de TTC ook al op voorhand te gebruiken om te kijken of de humane route kritisch is voor de uiteindelijke norm. Is dit namelijk niet het geval, dan kan worden volstaan met het beoordelen van de directe ecotoxiciteit. Hiervoor kan voor de stof in kwestie eerst de TTC worden bepaald volgens Schema 3. Als de subnorm voor de humane route op basis van deze TTC hoger uitkomt dan die voor directe ecotoxiciteit, is er geen noodzaak om een $i\text{-MTR}_{\text{humanaan}}$ af te leiden via Schema 2. Als de humane route op basis van de TTC wel kritisch is voor de uiteindelijke norm, wordt een verdere beoordeling volgens Schema 2 aanbevolen.

2.5.1

Stoffen en stofgroepen waarvoor TTC niet kan worden gebruikt

Het TTC-concept sluit een aantal stoffen/stofgroepen uit vanwege het ontbreken van vergelijkbare structuren in de database en/of het bestaan van algemeen erkende benaderingen voor risicobeoordeling (zware metalen en TCDD-achtige stoffen) of omdat de stoffen/stofgroepen staan voor een groep van hoog potente carcinogene (aflatoxine-achtige chemicaliën, N-nitroso-chemicaliën en azoxy-chemicaliën – het zogenaamde cohort of concern (CoC)). Voor de volgende stoffen/stofgroepen kan het TTC-concept dus niet worden gebruikt (EFSA, 2012; EFSA & WHO, 2016; EFSA, 2019)¹⁴:

- hoog-potente carcinogenen: aflatoxine-achtige stoffen, stoffen met azoxy- en/of N-nitrosogroepen, benzidines, hydrazines;
- anorganische verbindingen;
- metalen in elementaire, ionogene of organometallische vorm¹⁵;
- eiwitten;
- steroïden;
- stoffen, die zeer langzaam geëlimineerd en zeer slecht getransformeerd worden, waardoor ze sterk bioaccumuleren. Dit geldt bijvoorbeeld voor polychloorbifenylen (PCB's), polychloordibenzodioxines (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's);
- nanomaterialen;
- radioactieve stoffen;
- mengsels van stoffen met onbekende chemische structuur;
- polymeren.

EFSA & WHO (2016) vermelden verder dat er voor hormoonverstorende stoffen in het kader van een Europese aanpak veel onderzoek verricht wordt om te komen tot een definitie en een beoordelingswijze van dergelijke stoffen. Dit zal mogelijk effect hebben op het gebruik van het

¹⁴ Het programma Toxtree (<http://toxtree.sourceforge.net/>) geeft automatisch aan als een stof voldoet aan de (structuur)criteria om geen TTC af te leiden; dit werkt voor een groot deel van de opgesomde stoffen/stofgroepen, maar niet voor allemaal. Alertheid bij toepassing van dit programma is dus vereist.

¹⁵ Het programma Toxtree zondert voor de metalen specifiek Cr, Hg, Pb, V, Al, Ag, Cd, As, B, Ti, Se, Sn, Sb, Be, Zr, Nb, Mo, Te, Ba, W, Au, Bi uit voor de TTC-benadering, maar het verdient - op basis van EFSA (2012) - aanbeveling om het TTC-concept niet toe te passen op metalen in het algemeen.

TTC-concept. EFSA & WHO (2016) bevelen echter aan om voor stoffen zonder experimentele data gebruik te maken van de TTC-aanpak (met uitzondering van de steroïden, die al in de opsomming hiervoor zijn opgenomen).

2.5.2 *TTC voor orale en inhalatoire blootstelling*

De toepassing van de TTC benadering resulteert in vijf stofklassen: stoffen met een structural alert voor genotoxiciteit/genotoxische carcinogeniteit, neurotoxische organofosfaten of carbamaten, en stoffen behorend tot drie zogeheten Cramer-klassen. Cramer-klasse I stoffen hebben een simpele chemische structuur en worden naar verwachting gemetaboliseerd tot onschuldige afbraakproducten. Voor deze stoffen wordt een geringe toxiciteit verwacht. Voor stoffen uit Cramer-klassen II en III wordt op basis van hun chemische structuur grotere toxiciteit verwacht. Indeling in Cramer-klassen kan door middel van een geautomatiseerde beslisboom op basis van substructuren, bijvoorbeeld met het programma ToxTree¹⁶.

Voor (potentieel) genotoxisch carcinogene stoffen, neurotoxische carbamaten en organofosfaten, en stoffen uit de drie Cramer klassen zijn TTC waarden van orale blootstelling bepaald, waaronder een lage kans bestaat op een gezondheidsrisico voor de mens. Voor de Cramer klassen stoffen zijn TTC-waarden berekend op basis van de NOAEL's van een grote groep stoffen en met toepassing van een veiligheidsfactor (Cramer et al., 1978; Munro et al., 1996). Eenzelfde benadering is gebruikt om een TTC-waarde voor neurotoxische organofosfaten en carbamaten vast te stellen (Kroes et al., 2004; EFSA, 2012). Voor (potentieel) genotoxisch carcinogene stoffen is een TTC-waarde afgeleid op basis van gegevens uit de Carcinogenic Potency Database (Kroes et al., 2004). Een gedetailleerde beschrijving van de afleiding van de TTC-waarden wordt gepresenteerd in onder meer EFSA (2012; 2019) en EFSA & WHO (2016).

Carthew et al. (2009) en Escher et al. (2010) hebben data-analyses uitgevoerd gericht op een TTC voor de inhalatoire route. De analyse door Escher et al. (2010) berust op een grotere dataset. Op basis van toxicologische data voor ongeveer 200 chemicaliën kwamen zij tot TTC's voor Cramer-klasse I van 8,9 µg/m³ en voor Cramer-klasse III van 0,18 µg/m³. Voor Cramer-klasse II was het aantal studies onvoldoende voor een adequate schatting. Voor deze klasse wordt de waarde voor klasse III gebruikt. Voor de groep van organofosfaten wordt voor inhalatie ook de waarde van klasse III gebruikt omdat verwijdering van deze groep uit klasse III geen invloed had op de resulterende gemiddelde inhalatoire TTC (Escher et al., 2010). Dezelfde groep onderzoekers heeft later nog verdere data-analyses gedaan ter mogelijke verfijning van deze waarden (Tluczkiewicz et al., 2016). Escher et al. (2010) en Tluczkiewicz et al. (2016) doen geen concreet voorstel voor een TTC voor genotoxische carcinogenen, al waren deze meegenomen in hun data-analyses en bleken die niet significant de inhalatoire TTC voor de Cramer klasse III stoffen te verlagen. In de vorige versie van deze handleiding is de inhalatoire TTC voor genotoxisch carcinogenen afgeleid op basis van *route-to-route*

¹⁶ <https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxtree-tool>; <http://toxtree.sourceforge.net/>

extrapolatie vanuit de orale TTC (De Poorter et al., 2015). *Route-to-route* extrapolatie kan onder voorwaarden worden toegepast voor specifieke stoffen (zie paragraaf 2.3.2, punt 6), maar niet in een generieke benadering zoals de TTC. Extrapolatie vanuit de orale waarde levert bovendien een hogere waarde dan de TTC voor Cramer III op basis van inhalatiestudies. Daarom wordt vooralsnog een TTC van $0,18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gebruikt als $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ voor (potentieel) genotoxisch carcinogene stoffen. Er zijn echter wel kanttekeningen bij de gebruikte methodiek door Escher et al. (2010) en Fluczkiwicz et al. (2016), en het advies is daarom om op basis van een verdere evaluatie van de twee publicaties tot beter onderbouwde inhalatoire TTC's te komen voor alle stofgroepen.

Tabel 4 geeft de orale TTC-drempels zoals opgenomen in de meest recente EFSA-guidance (EFSA, 2019), aangevuld met die van Escher et al. (2010) voor inhalatie. Schema 3 geeft de keuze van de TTC weer. Ondanks automatisering van de beslissingsregels, is voor het toepassen van de TTC wel toxicologische kennis nodig. Een TTC-beoordeling moet dan ook altijd door een expert worden uitgevoerd.

Tabel 4 TTC-waarden voor orale en inhalatoire blootstelling.

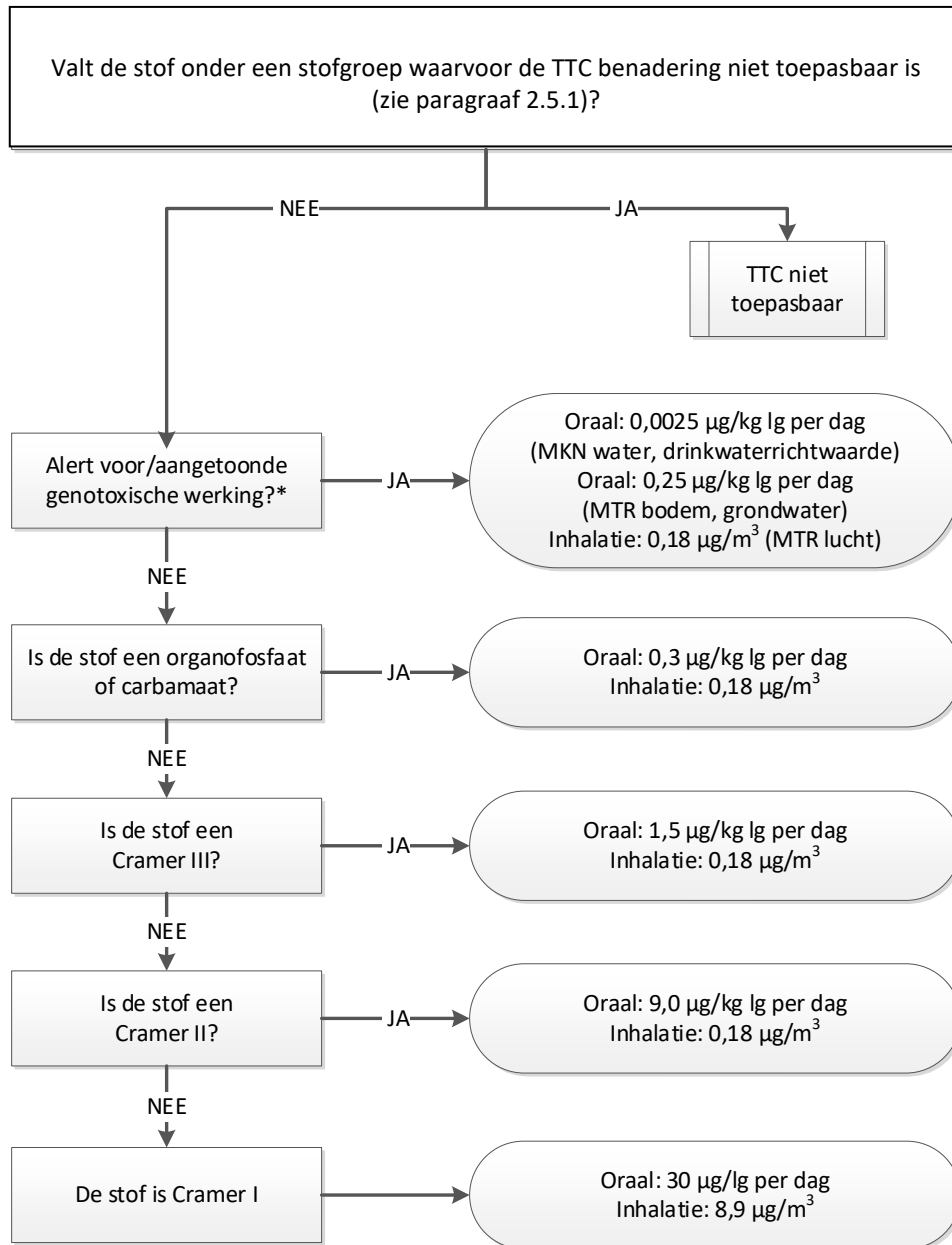
Stofklasse		Oraal ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag) ^a	Inhalatoir ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ^c
Genotoxisch carcinogeen	oppervlaktewater en drinkwater	0,0025	n.v.t.
	bodem, grondwater en lucht	0,25 ^b	0,18
Organofosfaat of carbamaat		0,3	0,18
Cramer III		1,5	0,18
Cramer II		9,0	0,18
Cramer I		30	8,9

a: Gebaseerd op EFSA (2019).

b: Voor deze stoffen wordt – zoals eerder beschreven – beleidsmatig een verschillend risiconiveau gehanteerd.

c: gebaseerd op Escher et al. (2010)

Schema 3 Afleiding $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ en $i\text{-MTR}_{\text{humaan, KRB}}$ via TTC.



*: Het programma ToxTree (JRC) biedt de mogelijkheid om niet-genotoxisch carcinogenen te identificeren; dit heeft echter geen toegevoegde waarde omdat de TTC-waarden van de verschillende Cramer-klassen ook beschermend zijn voor eventuele niet-genotoxische effecten (EFSA, 2012).

Literatuur

- Ashby J, Tennant RW. 1988. Chemical structure, Salmonella mutagenicity and extent of carcinogenicity as indicators of genotoxic carcinogenesis among 222 chemicals tested in rodents by the USA NCI/NTP. *Mutat Res* 204: 17-115.
- Ashby J, Tennant RW. 1994. Prediction of rodent carcinogenicity for 44 chemicals: results. *Mutagenesis* 9: 17-15.
- Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, Van Apeldoorn ME, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 711701025.
- Bokkers BGH, Mengelers MJ, Bakker MI, Chiu WA, Slob W. 2017. APROBA-Plus: A probabilistic tool to evaluate and express uncertainty in hazard characterization and exposure assessment of substances. *Food Chem Toxicol* 110: 408-417.
- Brand E, Bogte J, Baars BJ, Janssen PJCM, Tiesjema G, van Herwijnen R, van Vlaardingen PLA, Verbruggen EMJ. 2012. Proposal for Intervention Values soil and groundwater for the 2nd, 3rd and 4th series of compounds. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 607711006.
- Cantoni B, Penserini L, Vries D, Dingemans MML, Bokkers BGH, Turolla A, Smeets PWMH, Antonelli M. 2021. Development of a quantitative chemical risk assessment (QCRA) procedure for contaminants of emerging concern in drinking water supply. *Water Research*. 194.
- Carthew P, Clapp C, Gutsell S. 2009. Exposure based waiving: The application of the toxicological threshold of concern (TTC) to inhalation exposure for aerosol ingredients in consumer products. *Food Chem Toxicol* 47: 1287-1295.
- Cramer GM, Ford RA, Hall RL. 1978. Estimation of toxic hazard--a decision tree approach. *Food Cosm Toxicol* 16: 255-276.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- EC. 2018. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Updated version 2018. Brussels, Belgium: European Commission.
- ECHA. 2008. Guidance for the implementation of REACH. Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. Helsinki, Finland: European Chemical Agency.
- 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. 2013. Grouping of substances and read-across approach –an illustrative example. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nr. ECHA-13-R-02-EN. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/support/registration/how-to-avoid-unnecessary-testing-on-animals/grouping-of-substances-and-read-across>.
- ECHA. 2017. Read-Across Assessment Framework (RAAF). Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nr. ECHA-17-R-01-EN.
- EFSA. 2012. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). EFSA Journal 10 (7): 2750.
- EFSA. 2017. Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 15 (1): 4658.
- EFSA. 2018. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 EFSA Journal 16 (6): 5311.
- EFSA Scientific Committee (2019). Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. EFSA Journal 2019; 17(6):5708. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708>
- EFSA, WHO. 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA supporting publication 2016: EN-1006 Beschikbaar via <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006>.
- Escher SE, Tluczkiwicz I, Batke M, Bitsch A, Melber C, Kroese ED, Buist HE, Mangelsdorf I. 2010. Evaluation of inhalation TTC values with the database RepDose. Regul Toxicol Pharmacol 58: 259-274.
- Frawley A, Rulis A. 1989. Establishing a threshold of regulation. In Bonin J, Stevenson D (Eds.) Risk Assessment in Setting National Priorities. New York, Plenum.
- Gezondheidsraad. 2008. Prevention of work-related airway allergies. Recommended occupational exposure limits and periodic screening. The Hague: Health Council, 2008. Publication No. 2008/03E.
- Gezondheidsraad. 2012. Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen. Den Haag, Gezondheidsraad. Publicatienr. 2012/16.
- ILSI. 2000. Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet. Workshop Report, 5-6 october 1999. Paris: International Life Sciences Institute (ILSI).
- Janssen PJCM, Speijers GJA. 1997. Guidance on the derivation of maximum permissible risk levels for human intake of soil contaminants. Bilthoven: RIVM. Rapport nr. 711701006.
- Janssen PJCM, Van Apeldoorn ME, Van Koten-Vermeulen JEM, Mennes WC. 1995. Human-Toxicological Criteria for Serious Soil Contamination: Compounds evaluated in 1993 & 1994. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 715810009.
- JRC. <https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxtree-tool> EU Joint Research Centre (Geraadpleegd op 13-03-2020)
- Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos JG and Wurtzen

- G (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol*, 42, 65-83.
- Linders JBHJ. 1990. Risicobeoordeling voor de mens bij blootstelling aan stoffen. Uitgangspunten en veronderstellingen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 725201003.
- Munro IC, Ford RA, Kennepohl E, Sprenger JG. 1996. Correlation of structural class with noobserved effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem Toxicol* 34: 829-867.
- Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B. 2008. The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180 (2): 151-156.
- OECD. 2018. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, OECD Series on Testing and Assessment, No. 150, OECD Publishing, Paris.
- Stara JF, Bruins RJF, Dourson ML, Erdreich LS, Hertzberg RC, Durkin PR, Pepek WE. 1987. Risk assessment is a developing science: approaches to improve evaluation of single chemicals and chemical/chemical mixtures. In: Vouk VB, Butler GC, Upton AC, Parke DV, Asher S (Eds.) *Methods for assessing the effects of mixtures of chemicals UNEP/ILO/WHO International Programme of Chemical Safety, IPCS Joint Symposia 6 (SCOPE 30)*. Toronto, John Wiley & Sons.
- Tiesjema G, Baars AJ. 2009. Re-evaluation of some human toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 711701092.
- Tluczkiewicz I, Kühne R, Ebert RU, Batke M, Schürmann G, Mangelsdorf I, Escher SE. 2016. Inhalation TTC values: A new integrative grouping approach considering structural, toxicological and mechanistic features. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 78: 8-23. Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 2017-0091.
- Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009 RIVM Report 703719064/2010.
- Van der Voet H, Slob W. 2007. Integration of Probabilistic Exposure Assessment and Probabilistic Hazard Characterization. *Risk Analysis*, 27: 351-371.
- Vermeire T, Bokkers B, Bos P, Braakhuis H, Janssen P, Mennes W. 2020. Guidance for the hazard and risk characterization of genotoxic carcinogens. Factsheet v11, 08-01-2020. RIVM.
- Vermeire T, Pieters M, Rennen M, Bos P. 2001. Probabilistic assessment factors for human health risk assessment – a practical guide. Bilthoven, Nederland: RIVM (in samenwerking met TNO). Rapport nr. 601616005/TNO Rapport nr V3489.
- Vermeire TG, Stevenson H, Pieters MN, Rennen M, Slob W, Hakkert BC. 1999. Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Crit Rev Toxicol* 29 (439-490).

- Vermeire TG, Van Apeldoorn ME, De Fouw JC, Janssen PJCM. 1991. Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarde. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 725201005.
- Vermeire TG, Van Leeuwen CJ (Eds.). 2007. Risk assessment of chemicals: an introduction, Springer. p.
- VROM. 1989. Premises for risk management. Risk limits in the context of environmental policy. Second Chamber, session 1988-1989, 21137, no 5. Den Haag: Ministerie van VROM.
- VROM. 2004. (Inter)nationale normen stoffen. Den Haag, Nederland, Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer.
- WHO-IPCS. 2017. Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization– 2nd edition. IPCS harmonization project document ; no. 11. ISBN 978-92-4-151354-8. Geneva: World Health Organization.