



Advies 16191A00 - Indicatief MTR lucht voor trifenyfosfaat

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
Dossiercode	16191
Rapportnummer	2024-1012
Datum aanvraag	09-02-2022
Datum rapportage	27-04-2024
Auteur(s)	Gaby Eliesen
Toets (1), datum	Gerlienke Schuur, 12-05-2022
Toets (2), datum	Marja Pronk, 09-05-2023
Toets (3)	Gerlienke Schuur, 21-12-2023
Goedkeuring, datum	Joke Herremans, 02-06-2022 / 25-04-2024
Versie en status RIVM-advies	Getoetst volgens interne RIVM-procedure en besproken in <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i>

Inhoud

1	Inleiding	2
1.1	Vraagstelling.....	2
1.2	Werkwijze	2
2	Informatie over de stof.....	2
2.1	Kenmerken van de stof	2
2.2	Toepassing van de stof	4
3	Toxicologische informatie.....	4
3.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties	4
3.2	Relevante toxicologische informatie	6
3.3	Evaluatie	14
4	Conclusies	15
5	Status van dit advies/disclaimer	15
	Referenties.....	16
	Bijlage 1. Afkortingen	19
	Bijlage 2. Rapportageformulier trifenyfosfaat	20

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

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

- Trifenyfosfaat
Cas nr: 115-86-6

1.2 Werkwijze

De afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015). Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport. De methodiek inmiddels opgenomen in een herziene online handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van Stoffen¹. De aanpassingen in de handleiding zijn niet van invloed op de uitkomsten van het huidige advies.

De Henry-coëfficiënt van $0,004 \text{ Pa m}^3/\text{mol}$ is laag. Volgens de standaard werkwijze hoeft voor stoffen met een Henry-coëfficiënt $<0,06 \text{ Pa m}^3/\text{mol}$ geen $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ te worden afgeleid. Deze trigger is ontleend aan Jansma & Linders (1995), en is opgesteld op basis van onderzoek naar de verdamping van bestrijdingsmiddelen van bespoten grond en blad. In de huidige situatie gaat het om directe industriële emissies naar lucht en heeft de aanvrager specifiek verzocht om een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$.

Een eerste versie van dit advies is in 2022 opgesteld en in 2023 voor het eerst besproken in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht*. Na discussie in de WK-nwl zijn twee recente studies uit de openbare literatuur meegenomen. Dit valt buiten de standaard werkwijze voor een $i\text{-MTR}$ afleiding, maar omdat deze studies wijzen op effecten op ontwikkelingstoxiciteit is het van belang de resultaten mee te nemen, mede met het oog op de mogelijke hormoonverstorende werking van trifenyfosfaat. Zie verder paragraaf 3.2 en 3.3.

2 Informatie over de stof

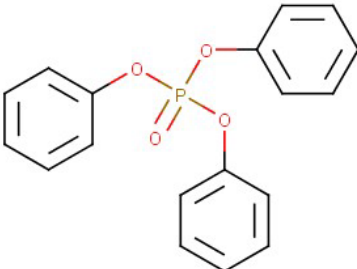
2.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris. Deze stof is in 2017 op de CoRAP lijst binnen REACH geplaatst vanwege wijdverspreid gebruik,

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

hoge tonnages, consumentengebruik en een humane ED zorg (ECHA, 2017).

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Trifenyfosfaat
IUPAC-naam	Triphenyl phosphate
Synoniemen	TPP
CAS-nummer	115-86-6
Geharmoniseerde classificatie ²	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris	Aquatic Acute 1, H400 Aquatic Chronic 1, H410 Aquatic Chronic 2, H411 Aquatic Chronic 4, H413 Eye Irrit. 2, H319 Skin Irrit. 2, H315 Skin Sens, 1A, H317 Muta. 2, H341 Carc. 2, H351
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ³	Potentiële ZZS: stof staat op de "community rolling action plan" (CoRAP lijst) vanwege een zorg voor hormoonverstoring. Op 17 mei 2023 is in de ECHA Endocrine Disruptor Expert Group vastgesteld dat deze stof een hormoonverstorende werking in het milieu heeft ⁴ . Op basis hiervan wordt momenteel een SVHC (Substance of Very High Concern) dossier voorbereid ⁵ .
Molecuulformule	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ P
Smiles	O=P(OC1=CC=CC=C1)(OC1=CC=CC=C1)OC1=CC=CC=C1
Structuurformule	

² Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

³ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

⁴ Endocrine disruptor assessment list - ECHA (europa.eu)

⁵ Registry of SVHC intentions until outcome - ECHA (europa.eu)

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	3263	Berekend	Pubchem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1,9	bij 20 °C	REACH registratiedossier (ECHA, 2022)
Dampspanning [Pa]	0,001	bij 25 °C	REACH registratiedossier (ECHA, 2022)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,004	bij 25 °C	REACH registratiedossier (ECHA, 2022)
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	4,63	bij 20 °C	REACH registratiedossier (ECHA, 2022)

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 3,97% in lucht, 3,24% in water en 92,5% in bodem.

2.2 Toepassing van de stof

Trifenylfosfaat (TPP) wordt toegepast als vlamvertrager en weekmaker.

3 Toxicologische informatie

3.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel 3. Beschikbare beoordelingen van de stof. Voor toelichting zie tekst onder tabel.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
GESTIS Internationale limietwaarden werkplek (via ACGIH, 2019 en Safe Work Australia, 2020)	3 mg/m ³	Tijd gewogen gemiddelde over acht uur. Limietwaarden zijn gebaseerd op de ACGIH uit 1992 en het kritieke effect was cholinesteraseremming in werknemers (verdere documentatie niet beschikbaar).

UK Environment Agency, 2009	(0,12 mg/kg lg per dag)	NOAEL uit orale 35-dagen studie met ratten (1960): 70 mg/kg lg per dag. Gebruikmakend van de minimale Margin of Safety uit het rapport (10 voor intraspecies, 10 voor intraspecies en 6 voor extrapolatie van subacuut naar chronisch) wordt dat een waarde van 0,12 mg/kg lg per dag.
ATSDR, 2012: beoordeling stofgroep fosfaateter brandvertragers	-	ATSDR concludeert dat voor de hele groep stoffen de beschikbare humane en dierdata inadequaat zijn voor het afleiden van een inhalatiewaarde. Ook worden er geen orale normen afgeleid, omdat ook daarvoor de data ontoereikend zijn.
Duitse MAK-commissie, 2021	10 mg/m ³	Tijdgewogen gemiddelde over acht uur. Op basis van NOEL uit orale 90-dagen studie met ratten (2015) van 20 mg/kg lg per dag en route-to-route extrapolatie en een totale assessment factor van 4 (2 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch en 2 voor gebruik van NOEL uit dierstudie)

ACGIH

De ACGIH heeft in 1992 een limietwaarde voor de werkvloer afgeleid van 3 mg/m³. De volledige documentatie hiervan is echter niet beschikbaar. In Nederland was tot 2007 deze luchtconcentratie de wettelijke grenswaarde voor de werkplek, daarna is deze komen te vervallen. Op dit moment is er voor TPP in Nederland geen publieke grenswaarde voor de werkplek.

UK Environment Agency

In 2009 heeft de UK Environment Agency een NOAEL en minimale "Margin of Safety" (MOS) vastgesteld voor humane blootstelling via het milieu. Als "point of departure" (PoD) hanteren zij een NOAEL van 70 mg/kg lg per dag uit een orale 35-dagen studie met ratten uit 1960, gebaseerd op een verminderde toename in lichaamsgewicht en een verhoogd levergewicht. De minimale MOS werd vastgesteld op 600 en bestaat uit veiligheidsfactoren voor interspecies variatie (10), intraspecies variatie (10) en extrapolatie van blootstellingsduur van subacuut naar chronisch (6) (UK Environment Agency, 2009). Toepassing van de minimale MOS op de NOAEL zou resulteren in een orale gezondheidkundige grenswaarde van 0,12 mg/kg lg per dag, alhoewel dit niet als zodanig is afgeleid in het UK rapport.

ATSDR

In 2012 heeft de ATSDR "Minimal Risk Levels" (MRLs) proberen af te leiden voor de groep fosfaateter-brandvertragers waar TPP ook onder valt. ATSDR concludeert dat het niet mogelijk is een MRL voor inhalatie af te leiden, omdat de beschikbare humane en dierdata inadequaat zijn. Specifiek voor TPP wordt gerefereerd naar een studie in werknemers

met een geschatte blootstelling van gemiddeld 3,5 mg/m³ TPP damp en stof (Sutton, 1960, verder toegelicht in paragraaf 3.2). Gebrek aan informatie over aantallen blootgestelde werkers, onduidelijkheid over de blootstelling en beperkt rapporteren van resultaten maakt dat een MRL voor inhalatie niet afgeleid kon worden (ATSDR, 2012). Het afleiden van een orale limietwaarde voor TPP was ook niet mogelijk, omdat de data uit dierstudies niet adequaat waren en er geen toxiciteit gerapporteerd was (ATSDR, 2012).

MAK-commissie

In 2021 heeft de Duitse MAK-commissie een grenswaarde voor de werkplek (MAK-waarde) afgeleid. Dit betreft een tijdgewogen gemiddelde, voor een blootstelling van 8 uur per dag gedurende 5 dagen per week. Voor de afleiding van de MAK-waarde gebruikt de commissie een NOEL van 20 mg/kg lg per dag uit een orale 90-dagen rattenstudie (2015). Het eindpunt voor deze NOEL is lever- en schildklierhypertrofie. Op deze eindpunten is ook een BMD analyse uitgevoerd, maar dit resulteerde in soortgelijke PoDs.

Voor de MAK afleiding wordt de orale NOEL gecorrigeerd voor een blootstelling van 5 dagen in werkers (factor 7/5=1,4) en voor toxicokinetische verschillen tussen ratten en mensen (factor 4):

$$\text{NOEL (gecorrigeerd)} = \text{NOEL}/4 * 1.4 = 20/4 * 1,4 = 7 \text{ mg/kg lg/dag}$$

Vervolgens wordt deze omgerekend naar een concentratie in lucht op de werkplek waarbij 100% orale absorptie, 70 kg lichaamsgewicht, 100% inhalatoire absorptie en een ademvolume van 10 m³ voor de werker wordt aangenomen:

$$\text{NOEC humaan, werker} = \text{NOEL(gecorrigeerd)} * 70/10 = 49 \text{ mg/m}^3$$

Tot slot worden assessment factoren gebruikt voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch (factor 2) en voor het gebruik van een NOEL uit een dierstudie (factor 2):

$$\text{MAK-waarde} = \text{NOEC}/2 * 2 = 12,25 \rightarrow \text{Deze waarde wordt afgerond naar } 10 \text{ mg/m}^3 \text{ (MAK-Commissie, 2021).}$$

3.2 Relevante toxicologische informatie

De toxicologische eigenschappen van TPP zijn bekeken door een aantal instanties. Hoewel in de meeste van deze rapporten geen gezondheidkundige grenswaarde is afgeleid, worden deze rapporten wel gebruikt om de toxicologische informatie samen te vatten. De volgende rapporten zijn hiervoor meegenomen:

- OECD SIDS, 2002
- ATSDR, 2012
- US-EPA, 2015
- NICNAS, 2018
- Health Canada, 2021 (wel doorgenomen, maar niet bruikbaar voor deze afleiding)
- MAK-commissie, 2021

De informatie is aangevuld met een enkele studie het REACH registratiedossier en twee recente studies uit de literatuur (gepubliceerd op een later moment dan het rapport van de MAK-commissie), waarvan één studie is uitgevoerd door het National Toxicology Program (NTP) van de VS.

3.2.1 *Kinetiek*

Informatie over de kinetiek van TPP is beperkt in het REACH registratiedossier. In leverhomogenaten van de rat werd TPP gehydrolyseerd tot difenylfosfaat als belangrijkste metaboliet. In muizen werd na intraveneuze blootstelling zowel TPP als difenylfosfaat (DPHP) niet teruggevonden in het bloed. DPHP, evenals andere fase I metabolieten, werden wel gedetecteerd na omzetting in humane primaire hepatocyten en humane levermicrosomale fracties. De stof accumuleert in de placenta van ratten, maar er lijkt geen placentapassage of passage naar de melk te zijn.

De volgende informatie is samengevat op basis van een rapport uit 2018 van het Australische National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS, 2018):

Uit humane biomonitoringsstudies blijkt dat TPP wordt opgenomen, gemetaboliseerd en uitgescheiden via de urine. In een studie waarin vrijwilligers werden blootgesteld aan TPP door middel van het lakken van nagels werd gevonden dat dermale absorptie de primaire blootstellingsroute was gevolgd door inhalatie. DPHP is de voornaamste metaboliet die in de urine wordt gevonden. In vier humane vrijwilligers werden ook geglucuronideerde metabolieten gevonden in de urine. TPP wordt in lage hoeveelheden gedetecteerd in moedermelk.

3.2.2 *Toxicologische gegevens*

Voor de stof TPP zijn twee inhalatiestudies beschikbaar in het REACH registratiedossier, een acute inhalatiestudie en een studie in werknemers. Er zijn een aantal verschillende orale toxiciteitstudies beschikbaar volgens het REACH registratiedossier. Hieronder worden de meest relevante en recente studies in meer detail besproken.

3.2.2.1 Inhalatie studies

Acute toxiciteit

In een acute inhalatiestudie werden ratten gedurende 1 uur blootgesteld aan TPP stof (200.000 mg/m^3) en vervolgens 14 dagen geobserveerd. Alle ratten overleefden de observatieperiode en er werden geen stof-gerelateerde effecten gezien in de necropsie (ATSDR, 2012).

Systemische toxiciteit

Er is een studie uit 1960 beschikbaar waarin werknemers zijn blootgesteld aan TPP nevel en damp tot een maximum concentratie van 29 mg/m^3 (ATSDR, 2012). De gemiddelde concentratie werd geschat op $3,5 \text{ mg/m}^3$. Bloedcholinesterase-activiteit (in erythrocyten) was verminderd met 18% in zes werkers en significant lager dan in niet blootgestelde werknemers. Er werden geen andere gezondheidseffecten gevonden. Informatie over het aantal deelnemers en de gemeten

blootstelling ontbreekt en de resultaten werden niet volledig gerapporteerd (ATSDR, 2012).

3.2.2.2 Orale studies

Subacute en subchronische toxiciteit

Er is een standaard 28 dagen studie (OECD 407) uit 2007 beschikbaar, waarin ratten (5/geslacht/groep) oraal via het voer werden blootgesteld aan TPP in concentraties van 0, 250, 1000 of 4000 ppm. Dit correspondeert met 0, 23, 104 of 508 mg/kg lg per dag in mannetjes en 0, 39, 161 of 701 mg/kg lg per dag in vrouwtjes. Er werden geen mortaliteit of andere klinische effecten gezien. Gewichtstoename nam af in mannetjes (1000 ppm: 13% en 4000 ppm: 10%) en voedselinname in mannetjes en vrouwtjes (4000 ppm) was lager dan in de controlegroep. Zowel absoluut als relatief levergewicht nam toe in mannetjes (4000 ppm) en er werden histopathologische laesies in de lever gezien bij zowel mannetjes (1000 en 4000 ppm) als vrouwtjes (4000 ppm). De gemiddelde cholesterolconcentratie was verhoogd in mannetjes (4000 ppm). De NOAEL werd door de registrant, de Duitse MAK-commissie en de US-EPA vastgesteld op 23 mg/kg lg per dag (1000 ppm) op basis van verminderde gewichtstoename in mannetjes (ECHA, 2022; MAK-commissie, 2021; US EPA, 2015).

Er is een standaard 90 dagen studie (OECD 408) uit 2015 beschikbaar, waarin ratten (10/geslacht/groep) oraal via het voer werden blootgesteld aan TPP in concentraties van 0, 300, 1500 en 7500 ppm, corresponderend met 0, 20, 105 en 583 mg/kg lg per dag voor mannetjes en 0, 22, 117 en 632 mg/kg lg per dag voor vrouwtjes. De hoogste dosis werd goed verdragen en er werden geen mortaliteit of andere klinische effecten gezien behalve een reductie in lichaamsgewicht in de hoogste dosisgroep (mannetjes: 21%, vrouwtjes: 12%) en een verhoogde voedselinname. Er werd een verhoogde motorische activiteit gezien in mannetjes (7500 ppm), maar dit was niet gerelateerd aan histopathologische bevindingen. Toename van het levergewicht (mannetjes: 30%, vrouwtjes 21%) werd gezien in de hoogste dosisgroep. Andere morfologische en histopathologische bevindingen waren hypertrofie van de schildklier (mannetjes 1500 en 7500 ppm) en centrilobulaire hepatocellulaire hypertrofie van de lever (mannetjes, 1500 en 7500 ppm en vrouwtjes 7500 ppm), verhoogd schildkliergewicht (mannetjes, 7500 ppm) en verschillende laesies in de maag (vrouwtjes, 1500 en 7500 ppm). Mogelijk secundair aan effecten op de lever, werd een verlaging van schildklierhormonen (T3 en T4) gezien en een verhoging van het schildklierstimulerend hormoon (TSH). Daarnaast traden er morfologische veranderingen (vacuolisering) in de bijniere op (mannetjes en vrouwtjes 1500 en 7500 ppm), wat volgens de MAK-commissie een stofgroep-specifiek effect is. Effecten op klinisch-chemische parameters zoals verhoogd totaaleiwit, calcium en cholesterol waren niet gerelateerd aan histopathologische bevindingen. De MAK-commissie stelde een NOEL vast van 20 mg/kg lg per dag op basis van lever- en schildklierhypertrofie in de mannetjes (MAK-commissie, 2021). De MAK-commissie beargumenteert dat hoewel de histopathologische effecten in de 105 mg/kg lg per dag groep (1500 ppm) nog niet als "adverse" worden gezien, er wel een dosis-respons relatie op dit effect

is, wat de keuze voor een NOEL van 20 mg/kg lg per dag legitimeert. Daarnaast heeft de MAK-commissie ook een Benchmark dose analyse op het eindpunt leverhypertrofie gedaan. De BMDL₁₀ en BDML₀₅ waren respectievelijk 21 en 10 mg/kg lg per dag en zijn in lijn met de gekozen NOEL. Ook de mogelijke stofspecifieke werking op de bijniere is ondersteunend voor de keuze van de NOEL.

Tot slot is er nog een studie beschikbaar waarin gekeken is naar effecten van TPP op de lever en genexpressie van 14 groepen van genen (NTP, 2018). Ratten (5 mannetjes per groep) werden gedurende 4 dagen oraal via maagsonde blootgesteld aan 0, 55, 110, 220, 441 of 881 mg/kg lg per dag. Serum cholinesterase activiteit was 30-70% lager bij alle doseringen; vanwege een slechte model fit kon geen BMDL worden afgeleid. Het meest gevoelige systemische eindpunt was een verhoging van HDL-cholesterol (BMDL_{1 SD}: 39 mg/kg lg per dag) en het meest gevoelige genexpressie eindpunt een effect op genexpressie van polysaccharidesynthese genen en genen van belang bij de ontwikkeling van oligodendrocyten (BMDL_{1 SD}: 11 mg/kg lg per dag). Deze studie is meegenomen in de evaluatie van TPP door de MAK-commissie in 2021.

Mutageniteit

TPP is niet mutageen bevonden (met en zonder metabole activatie) in verschillende bacterietesten, testen met gist en de muis lymfoom test (OECD, 2002). TPP was niet genotoxisch in hamster fibroblasten (OECD, 2002) en liet geen chromosoomafwijkingen zien in een andere studie met hamster fibroblasten (US-EPA, 2015).

Carcinogeniteit

Er is geen 2 jaar carcinogeniteitstudie beschikbaar. Wel is er een studie waarin muizen (20 mannetjes per groep) werden blootgesteld aan TPP via intraperitoneale injectie (3 keer per week) in concentraties van 20 (18 injecties), 40 (3 injecties) of 80 mg/kg lg per dag (1 injectie). De observatieperiode was 18 weken waarna het aantal adenomen in de longen werd vastgesteld. Het ras (A/St muizen) is erg gevoelig voor carcinogenen en de tumorincidentie was hoog in alle groepen. Adenomen werden gezien in de 80 mg/kg lg per dag groep, maar de incidentie was niet significant verhoogd. Geconcludeerd werd dat deze studie geen aanwijzingen liet zien voor een carcinogeen potentieel van de stof (OECD, 2002).

Reproductietoxiciteit

Er wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar onder andere reproductietoxiciteit van TPP. Hieronder volgen beschrijvingen van studies uit het registratiedossier en enkele recente, relevante studies uit de literatuur.

In een 1-generatie studie (OECD TG 415) uit 1987 werden ratten (40/geslacht/groep) via het voer blootgesteld aan 0, 166, 341, 516 of 690 mg/kg lg TPP per dag gedurende 91 dagen (vóór paren, tijdens paren en tijdens de dracht). Er werden geen effecten op fertiliteit gezien en er was geen duidelijke maternale of paternale toxiciteit. In de blootgestelde pups werd een verhoogd aantal pups gevonden met vergrote of gedilateerde ureters. Dit was niet dosisafhankelijk. Het

aantal pups met tenminste twee "soft-tissue variations" was verhoogd in alle dosisgroepen maar alleen statistisch significant verschillend ten opzichte van de controle bij 166, 341 en 516 mg/kg lg per dag. Op basis van deze bevindingen is er geen bewijs voor ontwikkelingstoxiciteit (OECD, 2002; ATSDR 2009; US-EPA, 2015; MAK-commissie, 2021). De NOAEL is 690 mg/kg lg per dag.

In een standaard ontwikkelingstoxiciteitstudie (volgens OECD TG 414) uit 2015 werden drachtige konijnen oraal via een maagsonde blootgesteld aan 0, 32, 80 en 200 mg/kg lg TPP per dag op dag 6 tot 28 van de dracht (gestation day (GD) 6-28). Hogere doseringen (250 en 750 mg/kg lg per dag) waren niet mogelijk vanwege toxiciteit, gevonden in de range-finding studie. Er werd geen maternale toxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit gezien welke gerelateerd kon worden aan TPP. Het aantal nesten waarin de pups een ontbrekende longkwab (accessory lobe) hadden was 2,4% in de 200 mg/kg lg groep. Dit is een veel voorkomend geboortedefect in het geteste konijnenras (New Zealand White Rabbit), maar de incidentie is hoger dan in historische controles. Er werden geen andere teratogene effecten gezien. De NOAEL is 80 mg/kg lg per dag (MAK-commissie, 2021).

Twee recente reproductietoxiciteitstudies (beschikbaar gekomen na publicatie van het rapport van de MAK-commissie uit 2021):

Een 1-generatie studie (Hawkey et al., 2022), niet uitgevoerd volgens een OECD testrichtlijn, maar met het doel om effecten van prenatale TPP blootstelling op het gedrag en neurotransmitterconcentraties in weefsels van pups te bestuderen. Sprague-Dawley ratten (vrouwtjes, 10-14 per groep) werden subcutaan (via osmotische pompjes die zorgen voor een continue afgifte) blootgesteld aan TPP (in 100% DMSO) in concentraties van 0, 16 of 32 mg/kg lg per dag, gedurende 72 uur vóór het paren tot en met dag 21 na de geboorte (postnatal day (PND) 21). Gedragstudies werden uitgevoerd met pups vanaf 4 weken oud (1 mannetje en 1 vrouwtje per nest vanaf spenen) en de rest van de pups werden gebruikt voor kwantificatie van neurotransmitters in weefsel (op PND 60, 100 en 150). De volgende gedragstudies werden uitgevoerd: elevated plus maze test (week 4), figure-8 maze test (week 5), novelty suppressed feeding test (week 6), novel object recognition test (week 7), radial arm maze test (week 8-11), operant visual signal detection test gevolgd door een figure-8 maze test (week 12-40).

Er was geen effect van TPP op fertiliteit, nestgrootte, geslachtsratio, lichaamsgewicht of anogenitale afstand in pups. Er werd een effect gezien van TPP blootstelling ten opzichte van controles op een aantal gedragsparameters. In jonge mannetjes (week 5) was er een verhoging van de activiteit ($P < 0.05$) in de "figure-8 maze test". Pups (16 mg/kg lg per dag, mannetjes en vrouwtjes gecombineerd) wachtten langer met eten van nieuw voer in de "novelty-suppressed feeding test" ($P < 0.01$) en er werd ook een trend voor dit effect gezien. Pups (32 mg/kg lg per dag, mannetjes en vrouwtjes gecombineerd) vertoonden minder nieuwe objectvoorkeur in de "novel object recognition test" ($P < 0.05$). Pups (32 mg/kg lg per dag, mannetjes en vrouwtjes gecombineerd) lieten minder correcte afwijzingen zien in de "operant visual signal detection test" ($P < 0.05$, ook t.o.v. de 16 mg/kg groep). Tot slot werd er in mannetjes een verhogend effect van TPP gezien op 3,4-dihydroxyphenylacetic acid

(DOPAC, de voornaamste dopamine metaboliet) concentraties (32 mg/kg lg per dag, $P < 0.05$) en DOPAC/Dopamine ratio's (16 mg/kg lg per dag, $P < 0.04$ en 32 mg/kg lg per dag, $P < 0.002$). Samenvattend laat deze studie zien dat er ontwikkelings-neurotoxiciteit mogelijk is bij blootstelling aan relatief lage concentraties TPP.

Recent is een 1-generatie studie uitgevoerd door de NTP (Witchey et al., 2023). De studie volgt geen OECD richtlijn.

Drachtige SD ratten ($n = 15-22$ per groep, inclusief extra dieren voor bepaalde parameters) werden via het voer blootgesteld aan TPP concentraties van 0, 1000, 3000, 10000, 15000 en 30000 ppm, van GD6 tot en met PND28. Pups werden blootgesteld aan hetzelfde regime na het spenen vanaf PND28. De volgende studie parameters zijn geëvalueerd: duur van de dracht, het aantal en overleving van de pups, gewicht van de pup, dag van "preputialbalano separation" (mannetjes) en de dag van vagina-opening. Daarnaast werden op GD18 en PND4 de maternale-naar-foetale passage bepaald tijdens respectievelijk de dracht en lactatieperiode in een aantal van de extra dieren. Op PND28 werden acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase activiteit in het bloed (van zowel de drachtige ratten (F0-generatie) en de pups (F1-generatie)) en de hersenen (F1) bepaald in een aantal van de extra dieren en werden in een deel van de pups de plasma en breinconcentraties TPP bepaald. F0 vrouwtjes kregen gemiddeld 0, 76.6 ± 2.7 (1000 ppm), 250.6 ± 10.4 (3000 ppm), 1251.2 ± 83.3 (10000 ppm) en 2051 ± 180.3 (15000 ppm) mg/kg lg per dag binnen tijdens de dracht (GD6-21) en gemiddeld 0, 178.1 ± 9.8 , 577.6 ± 24.5 , 2579.1 ± 242.2 en 3662.5 ± 421.1 mg/kg lg per dag binnen tijdens de lactatie (PND1-14). Voedselinname van de 10000 en 15000 ppm groep was 17-50% hoger dan in controles. Voedselinname van pups is niet gemeten en daardoor is de exacte TPP inname in pups onbekend.

Op GD12 werd de 30000 ppm groep uit de studie verwijderd vanwege duidelijke toxiciteit. Tijdens lactatie overleden 3 (15000 ppm) en 2 F0 vrouwtjes (10000 ppm) en er waren in deze groepen ook klinische effecten (gebukt postuur, dun uiterlijk, slechte vacht). Lichaamsgewicht was sterk verlaagd gedurende de studie in de 15000 ppm groep met 20-25% reductie ten opzichte van controles aan het eind van de dracht en de lactatie ($P < 0.01$). Gewichtsreductie ten opzichte van controles in de 10000 ppm groep varieerde van ongeveer 5-18% op de meeste tijdstippen (meestal $P < 0.01$). Relatief en absoluut levergewicht was significant verhoogd (F0; 3000, 10000 en 15000 ppm). Er was een significante reductie in absoluut en relatief thymus gewicht (F0, 10000 en 15000 ppm) en een verhoging van het absoluut en relatief breingewicht (F0, 15000 ppm).

Overleving van de pups was significant verlaagd bij 15000 ppm ($\pm 34\%$ reductie t.o.v. controles bij PND4-28). Pup gewicht was significant verlaagd bij 10000 ppm ($\pm 11\%$ reductie) en 15000 ppm ($\pm 18\%$ reductie). Voor beide effecten is er een dosis-respons relatie. Er was ook een dosis-respons effect bij start van de pubertijd in zowel F1 mannetjes als vrouwtjes ("preputialbalano separation" en dag van vagina-opening). De start van pubertijd is significant vertraagd bij mannetjes bij alle geteste doseringen (0 ppm: 37.6 ± 0.6 dagen; 1000 ppm: 39.7 ± 0.6 dagen; 3000 ppm: 40 ± 0.3 dagen; 10000 ppm: 50.6 ± 0.5 dagen) en bij vrouwtjes vanaf 3000 ppm (0 ppm: 36.6 ± 0.4 dagen; 1000 ppm: $37.2 \pm$

0.3 dagen; 3000 ppm: 39.2 ± 0.5 dagen, 10000 ppm: geen vaginale opening waargenomen).

Acetylcholinesterase (AChE) en butyrylcholinesterase (BChE) activiteit in bloed was significant verlaagd in de F0 generatie (significant bij concentraties ≥ 3000 ppm, dosis-respons relatie) en in de pups (bij concentraties ≥ 10000 ppm, alleen significant voor BChE in 15000 ppm vrouwtjes). In het brein van mannetjes pups was AChE activiteit significant verlaagd in elke blootstellingsgroep. BChE activiteit was verlaagd in de 3000 ppm en 10000 ppm groep in mannetjes. In het brein van de vrouwtjes was AChE significant verlaagd vanaf 10000 ppm en BChE vanaf 3000 ppm. Er was een dosis-respons relatie voor reductie in AChE en BChE in zowel mannetjes als vrouwtjes. De reductie in enzymactiviteit was lager in mannetjes in vergelijking met vrouwtjes. Tot slot is placentapassage en blootstelling van pups via lactatie vastgesteld. Foetale concentraties waren ongeveer 25-40% lager dan maternale concentraties op GD18 en op PND4 waren plasmaconcentraties in pups ongeveer 100-150 ng/mL (1000 ppm) en 4500 ng/mL (10000 ppm). Ook kan TPP de bloed-hersenbarrière passeren. Op PND28 waren TPP concentraties in het brein 2 tot 3 keer zo hoog als in het plasma.

De LOAEL in deze studie is 1000 ppm, gebaseerd op een vertraagde puberteit in F1 mannetjes in alle dosisgroepen. Dit komt overeen met een dosering van ongeveer 80 mg/kg per dag tijdens de dracht en 180 mg/kg per dag tijdens lactatie van de F0 generatie. Er kan geen NOAEL worden afgeleid.

Hormoonverstoring

Er is een recente uterotrophic assay (uit 2018) beschikbaar in het REACH registratiedossier waarin muizen en ratten eens per dag gedurende drie dagen een subcutane injectie TPP (0, 200 of 600 mg/kg lg) toegediend kregen. Er werden geen effecten op het gewicht van de uterus gezien (ECHA, 2022).

In dezelfde publicatie/rapportage werden neonatale muizen (8/groep) subcutaan blootgesteld aan TPP (2 of 200 $\mu\text{g}/\text{dag}$) op PND1-10. Blootstelling aan TPP liet geen effect zien op het uterusgewicht, glucosetolerantie en estradiolspiegels. Er werden histologische effecten op de ovaria gezien, deze waren niet consistent, maar werden ook niet verder gespecificeerd. Follikels met meerdere oocyten werden alleen in de lage dosiisgroep gezien (ECHA, 2022).

Een kanttekening bij de bevindingen hierboven is dat de data niet beoordeeld zijn door een officiële erkende instantie.

In 2015 heeft de US-EPA de hormoonverstoring geëvalueerd. TPP was niet oestrogeen in oestrogeen-receptor binding testen. TPP was een "moderate androgen-receptor (AR) binder" en een remmer van de humane AR in vitro. Reproductie in zebravissen blootgesteld aan TPP was verminderd. In een observationele studie werd TPP blootstelling gecorreleerd aan een verminderd aantal spermacellen en veranderingen in hormoonconcentraties in mannen. Tot slot werden er in ratten verlaagde serum T4 concentraties gezien na blootstelling aan een mengsel van organofosfaten waarvan TPP een component was. Het is niet duidelijk of TPP deze effecten veroorzaakte. In de eerder beschreven 90-dagen studie werd, mogelijk secundair aan effecten op de lever, een verlaging van T3 en T4 gezien en een verhoging van TSH .

Ook werd een verhoogd schildkliergewicht en hypertrofie in de schildklier gezien (MAK-commissie, 2021).

TPP is recent aangemerkt als een hormoonverstorende stof in het milieu, met als mogelijk mechanisme de beïnvloeding van de synthese van steroïdhormonen (ANSES, 2023)

Mogelijk heeft TPP ook obesogene effecten, dat wordt op dit moment nader onderzocht in een Europees consortium (Legler et al., 2020).

Samenvattend kan gezegd worden dat TPP geen oestrogene werking lijkt te hebben, maar mogelijk wel een anti-androgene werking. Volgens de ECHA/EFSA guidance t.a.v. hormoonverstoring kan de vertraagde "prepubertale balansseparatie", zoals bestudeerd in de NTP-studie (2023), veroorzaakt worden via een (anti-)androgene werkingsmechanisme (ECHA en EFSA, 2018). Of er ook een mogelijk (direct of indirect) effect op de schildklier is, is op dit moment niet duidelijk. Ook wordt in een recente "Substance Evaluation" onder REACH aanbevolen om na het afronden van de one-generation reproductive toxicity study door de NTP hormoonverstoring voor de mens opnieuw te evalueren (ANSES, 2023).

Immunotoxiciteit

In een niet-standaard studie werden ratten (10/geslacht/groep) blootgesteld aan 0, 161, 345, 517 en 711 mg/kg lg TPP per dag via het voer gedurende 4 maanden. Er werden geen effecten gezien op het gewicht of de histopathologie van de milt en thymus en ook niet op de humorale respons tegen antigenen. De NOAEL is 516 mg/kg lg per dag op basis van een kleine reductie in lichaamsgewichttoename bij de hoogste dosering volgens de registrant (ECHA, 2022). De NOAEL voor immunotoxiciteit is 711 mg/kg lg per dag volgens de US-EPA evaluatie (US-EPA, 2015).

Neurotoxiciteit

Neurotoxiciteit is geëvalueerd door de OECD, omdat dit type toxiciteit vaker voorkomt bij organofosfaten (OECD, 2002). Voor deze groep stoffen zijn er ook zorgen voor ontwikkelingsneurotoxiciteit via verschillende werkingsmechanismen (Patisaul et al., 2021). In kippen en katten liet TPP geen neuropathie zien. In een 4 maanden studie in ratten (met een gelijk doseerschema als de immunotoxiciteit studie hierboven) werd er na 4 maanden geen neurotoxiciteit gezien (OECD, 2002). Ook volgens de US-EPA en NICNAS zijn er geen neurotox effecten te zien tot een geteste dosering van 711 mg/kg lg per dag. De MAK-commissie komt tevens tot de conclusie dat neurotoxiciteit voor deze stof niet aannemelijk is (MAK-commissie, 2021). Echter, de inhalatiestudie in werkers (paragraaf 3.2.2.1), zoals hierboven beschreven, liet wel cholinesterase remming zien, evenals de één generatiestudie uitgevoerd door de NTP (Witchey et al., 2023).

Naast de hierboven genoemde afgeronde studies zijn er met TPP nog onderzoeken gaande, met name op het gebied van hormoonverstoring, ontwikkelingsneurotoxiciteit en metabole effecten.

3.3 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ of vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor TPP. Door andere instanties zijn voor TPP wel grenswaarden voor werkers afgeleid (voor de inhalatoire route, zie 3.1), maar niet voor de algemene bevolking (inhalatoir noch oraal).

De meest recent vastgestelde grenswaarde voor werkers is de MAK-waarde van 10 mg/m^3 (MAK-commissie, 2021). Bij gebrek aan adequate inhalatiedata is deze niet gebaseerd op een PoD uit een inhalatoire studie, maar op route-to-route extrapolatie vanuit een orale NOEL uit een 90-dagen rattenstudie (zie 3.1). De MAK-waarde kan niet rechtstreeks als $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ worden overgenomen, omdat deze bedoeld is voor werkers en de gebruikte assessmentfactoren afwijken van de RIVM benadering voor MTR afleiding (de Poorter et al., 2015). Zo is er na de route-to-route extrapolatie geen factor 2,5 voor resterende interspecies verschillen meegenomen en is er geen intraspecies factor toegepast. Daarnaast wordt de MAK-waarde altijd afgerond. De door de MAK-commissie gebruikte PoD van 20 mg/kg Ig per dag (gebaseerd op lever- en schildklierhypertrofie) kan echter wel als basis dienen voor het afleiden van een $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}/i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor TPP. Dit PoD is lager dan de NOAEL van 80 mg/kg Ig per dag uit de ontwikkelingstoxiciteitstudie met konijnen uit 2015, en alhoewel de effecten waarop de PoD is gebaseerd mogelijk (nog) niet "adverse" zijn, wordt er wel een dosis-respons relatie gezien, zijn er bij dezelfde doseringen ook effecten in de bijnieren, en ligt de BMDL_{10} , afgeleid op leverhypertrofie, in dezelfde range (21 mg/kg Ig per dag).

Verder wordt opgemerkt dat ook de effecten gezien in twee 1-generatiestudies die van latere datum zijn dan de MAK-commissie evaluatie, gedekt lijken door de gekozen PoD. In de subcutane 1-generatie studie zijn effecten op gedragsparameters en neurotransmitterconcentraties gezien bij relatief lage doseringen van 16 en 32 mg/kg Ig TPP per dag. Of deze ook daadwerkelijk in ontwikkelingsneurotoxiciteit resulteren is moeilijk te zeggen, maar mogelijke ontwikkelingsneurotoxiciteit lijkt gedekt te worden door de gebruikte PoD van dezelfde orde grootte (20 mg/kg Ig per dag) welke in de MTR-afleiding nog met een factor 2 voor blootstellingsduur moet worden gecorrigeerd (zie afleiding hieronder), in tegenstelling tot een PoD uit een 1-generatiestudie. Ook de LOAEL van 80 mg/kg Ig per dag op basis van vertraagde puberteit in de orale 1-generatiestudie lijkt gedekt te worden door de gebruikte PoD: toepassing van een factor 3 voor de extrapolatie van een LOAEL naar een NOAEL zou, bij eventuele MTR-afleiding op basis van de LOAEL uit de 1-generatiestudie, resulteren in een NOAEL van dezelfde orde grootte als de PoD van 20 mg/kg Ig per dag.

Vanwege nog lopende onderzoeken (één generatie studie met een uitgebreide neurotoxiciteitstest, na blootstelling van GD6 tot PND100), de blijvende zorg voor hormoonverstorende effecten voor de mens en mogelijke (ontwikkelings)neurotoxiciteit, wordt ervoor gekozen om een extra assessment factor toe te passen. Een extra assessment factor voor deze data lacunes kan 3 of 10 zijn (de Poorter et al., 2015). In dit geval wordt gekozen voor een assessment factor van 3, een factor 10 zou te

streng zijn omdat de huidige afleiding wel degelijk ontwikkelingsneurotoxiciteit effecten in de nieuwe studies lijkt te dekken.

Op basis van de beschikbare informatie over TPP kan dus geconcludeerd worden dat de orale NOEL van 20 mg/kg lg per dag uit een 90-dagen rattenstudie gebruikt kan worden voor het afleiden van een $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}/i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor TPP, middels route-to-route extrapolatie en een extra assessment factor voor data-lacunes in ontwikkelingstoxiciteit.

3.3.1 Afleiding $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$

Voor het afleiden van een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ moet eerst de orale NOEL worden omgezet naar een inhalatoire NOEC voor de mens, door te corrigeren voor het ademminuutvolume van de rat en voor eventuele verschillen in absorptie tussen de routes (ECHA, 2012a). Voor TPP zijn er geen gegevens over de orale en inhalatoire absorptie, daarom wordt er niet gecorrigeerd voor verschillen in absorptie, maar wordt voor beide routes een absorptie van 100% aangenomen conform de benadering van de MAK-commissie. Daarom resteert de correctie voor het ademminuutvolume. Voor de rat bedraagt dit $1,15 \text{ m}^3/\text{kg lg per 24 uur}$ (ECHA, 2012a):

$$\begin{aligned} \text{Inhalatoire NOEC} &= \text{orale NOEL (mg/kg lg per dag)} * 1/1,15 \text{ (m}^3/\text{kg lg per dag)} \\ &= 20 * 1/1,15 \\ &= 17,4 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

Vervolgens wordt op deze inhalatoire NOEC een totale assessment factor van 150 toegepast, om te corrigeren voor resterende interspecies verschillen (2,5), voor intraspecies verschillen (10), voor extrapolatie van subchronische naar chronische blootstelling (2) en voor data-lacunes (3). Dit resulteert in een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $0,12 \text{ mg/m}^3$.

4 Conclusies

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

Stof (Cas nr.)	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$
Trifenyfosfaat (115-86-6)	$0,12 \text{ mg/m}^3$

5 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht).

Referenties

ACGIH. 2019. TLVs and BEIs: Based on the Documentation of the Defining the Science of Occupational and Environmental Health Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents Biological Exposure Indices. Beschikbaar via: https://oh.muq.ac.ir/uploads/125/old/tlv__2019.pdf. Geraadpleegd op: 19-4-2023

ANSES. 2023. SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Triphenyl phosphate (TPP). Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/916779d9-ec10-07fa-f178-9562bdd7dedc> Geraadpleegd op: 27-11-2023

ATSDR (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2012. Toxicological profile for phosphate ester flame retardants. Beschikbaar via: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp202.pdf>. Geraadpleegd op: 07-04-2022.

De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE, 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.

ECHA. 2012. DECISION ON A COMPLIANCE CHECK OF A REGISTRATION PURSUANT TO ARTICLE 41(3) OF REGULATTON (EC) NO L90712fJ06 for triphenylphosphate. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/d240143a-4138-ee4b-808c-a0e0927e50d8>

ECHA. 2012a. 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. Geraadpleegd op: 07-04-2022.

ECHA. 2017. Substance Evaluation – CoRAP, Triphenylphosphate. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807eb287>. Geraadpleegd op: 04-04-2022

ECHA and 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 2018;16(6):5311

ECHA. 2022. REACH registratie dossier triphenylphosphate. [laatste wijziging op 25-12-2021]. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15972/1/2>. Geraadpleegd op: 07-04-2022.

Hawkey BA, Evans J, Holloway ZR et al. 2022. Developmental exposure to the flame retardant, triphenyl phosphate, causes long-lasting neurobehavioral and neurochemical dysfunction. *Birth Defects Research*. 2023;115:357–370.

Health Canada. 2021. Draft screening assessment flame retardants group. Beschikbaar via:
<https://www.canada.ca/content/dam/eccc/documents/pdf/pded/tphp-bpdp-bdmeppp-iddp-ipp-tp/Draft-screening-assessment-flame-retardants-group.pdf>. Geraadpleegd op: 20-4-2023

Jansma JW, Linders JBHJ. 1995. Volatilization of pesticides from soil and plants after spraying. Bilthoven: RIVM. Report nr. 679102030.

MAK-commissie. 2021. Triphenylphosphat. Beschikbaar via:
https://doi.org/10.34865/mb11586kskd6_3ad. Geraadpleegd op: 07-04-2022.

NICNAS. 2018. Phosphoric acid, triphenyl ester: Human health tier II Assessment. Beschikbaar via:
https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Phosphoric%20acid%2C%20triphenyl%20ester_Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf. Geraadpleegd op: 19-04-2023

NTP (National Toxicology Program). 2018. NTP research report on in vivo repeat dose biological potency study of triphenyl phosphate (CAS No. 115-86-6) in male Sprague Dawley rats (Hsd: Sprague Dawley SD) (gavage studies). NTP RR 8. NTP, Research Triangle Park, NC. Beschikbaar via:
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/results/pubs/rr/reports/rr08_508.pdf. Geraadpleegd op: 29-4-2022.

OECD. 2002. SIDS initial assessment report, triphenylphosphate. Beschikbaar via:
<https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=e23395dc-ed57-4822-b9c4-7178045c3c97>. Geraadpleegd op: 07-04-2022.

Patisaul HB, Behl M, Birnbaum LS et al. 2021. Beyond Cholinesterase Inhibition: Developmental Neurotoxicity of Organophosphate Ester Flame Retardants and Plasticizers. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 129, No. 10. Beschikbaar via:
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP9285>. Geraadpleegd op: 19-4-2023

Pubchem. Compound summary of 4-tert-butylphenol. Beschikbaar via:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Triphenyl-phosphate>. Geraadpleegd op: 31-3-2022

Safe Work Australia. 2020. Triphenyl phosphate (115-86-6). Beschikbaar via: <https://engage.swa.gov.au/wes-review-release-15>. Geraadpleegd op: 19-4-2023

Sutton WL, Terhaar CJ, Miller FA, et al. 1960. Studies on the industrial hygiene and toxicology of triphenyl phosphate. Arch Environ Health 1:33-46

UK Environment Agency. 2009. Environmental risk evaluation report: Triphenyl phosphate. Beschikbaar via: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/290862/scho0809bquk-e-e.pdf . Geraadpleegd op: 29-04-2022

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

US EPA. 2015. Flame retardants used in flexible polyurethane foam: an alternatives assessment update. Beschikbaar via: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-08/documents/ffr_final.pdf. Geraadpleegd op: 29-04-2022.

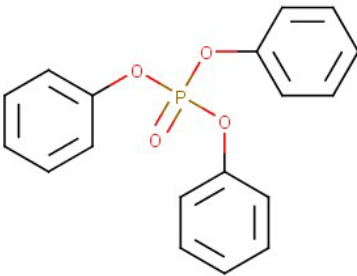
Witchey SK, Sutherland V, Collins B et al. 2023. Reproductive and developmental toxicity following exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers, triphenyl phosphate and isopropylated phenyl phosphate, in Sprague Dawley rats. Toxicological Sciences, 2023, 191(2), 374-386

Bijlage 1. Afkortingen

AChE	Acetylcholine esterase
AF	Assessment Factor
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BChE	Butyrylcholinesterase
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose lower confidence Limit
CoRAP	Community Rolling Action Plan
DOPAC	3,4-dihydroxyphenylacetic acid
ECHA	European Chemicals Agency
GD	Gestational Day
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MTR	Maximaal toelaatbaar risico
MRL	Minimal risk level
MOS	Margin of safety
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
NTP	National Toxicology Program
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
PoD	Point of departure
PND	Postnatal day
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
SIDS	Screening Information Dataset
TPP	Trifenyfosfaat
US EPA	United States Environmental Protection Agency

Bijlage 2. Rapportageformulier trifenyfosfaat

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	Trifenyfosfaat
IUPAC-naam	Triphenyl phosphate
Synoniemen	TPP
CAS-nummer	115-86-6
Geharmoniseerde classificatie ⁶	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris	Aquatic Acute 1, H400 Aquatic Chronic 1, H410 Aquatic Chronic 2, H411 Aquatic Chronic 4, H413 Eye Irrit. 2, H319 Skin Irrit. 2, H315 Skin Sens, 1A, H317 Muta. 2, H341 Carc. 2, H351
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁷	Potentiële ZZS: stof staat op de CORAP lijst vanwege ED zorg
Molecuulformule	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ P
Smiles	O=P(OC1=CC=CC=C1)(OC1=CC=CC=C1)OC1=CC=CC=C1
Structuurformule	

⁶ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

⁷ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	326.3	Berekend	Pubchem
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1,9	bij 20 °C	REACH dossier
Dampspanning [Pa]	0,001	bij 25 °C	REACH dossier
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,004	bij 25 °C	REACH dossier
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	4,63	bij 20 °C	REACH dossier

3. TOXICITEIT

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

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

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

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → $AF_1 = 2,5$ (inhalatie); $AF_2 = 10$
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Nee → $AF_3 = 2$
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → $AF_4 = 1$
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	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	Extra $AF=3$ voor data lacunes $AF_{\text{totaal}} = AF_1 \times AF_2 \times AF_3 \times AF_4 \times AF_5 \times AF_6 \times AF_7 = 10 \times 2,5 \times 2 \times 3 = 150$
8	Is AF totaal ≤ 10000	Ja → $i\text{-HL}_{\text{oraal/inhalatie}} = \text{NOAEL of LOAEL} / AF_{\text{totaal}}$