

Metoder til fastsættelse af kvalitetskriterier for kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand med henblik på at beskytte sundheden

Indhold

FORORD	5
1 INDLEDNING	7
1.1 HVAD ER KVALITETSKRITERIER	7
1.1.1 Formål med fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier	7
1.1.2 Generelle principper for fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier	9
1.2 VEJLEDNINGENS OPBYGNING OG INDHOLD	10
1.3 ÆNDRINGER I FORHOLD TIL TIDLIGERE PRAKSIS	12
REFERENCER	13
2 DATAGRUNDLAG FOR VURDERING AF FARLIGHED	14
2.1 DATA FRA MENNESKER	14
2.2 DYREEKSPERIMENTELLE UNDERSØGELSER	16
2.3 ANDRE TYPER DATA	17
2.4 INDHENTNING AF DATA	18
REFERENCER	19
3 FARLIGHEDSVURDERING OG FARLIGHEDSKARAKTERISERING	20
3.1 DOSIS-EFFEKT OG DOSIS-RESPONS SAMMENHÆNG	20
3.2 FASTSÆTTELSE AF NUL-EFFEKTNIVEAU OG LAVESTE EFFEKTNIVEAU	21
3.3 BENCHMARK-METODEN	22
3.4 UDPEGNING AF KRITISK EFFEKT	24
3.5 RELEVANS AF VISSE EFFEKTER I FORSØGSDYR	24
REFERENCER	25
4 BEREGNING AF TDI FOR STOFFER MED TÆRSKELVÆRDI	26
4.1 TDI-BEGREBET	26
4.2 ANVENDELSE AF USIKKERHEDSFAKTORER	27
4.2.1 Usikkerhedsfaktor I	27
4.2.2 Usikkerhedsfaktor II	29

4.2.3	Usikkerhedsfaktor III	29
4.2.4	Samlet usikkerhedsfaktor	32
	REFERENCER	33
5	BEREGNING AF TDI FOR KRÆFTFREMKALDENDE STOFFER	34
5.1	KRÆFTFREMKALDENDE STOFFER MED OG UDEN TÆRSKELVÆRDI	34
5.2	VURDERING AF KRÆFTFREMKALDENDE EFFEKT	35
5.3	BEREGNING AF TDI FOR KRÆFTFREMKALDENDE STOFFER UDEN TÆRSKELVÆRDI	37
5.3.1	<i>Tolerabelt risikoniveau</i>	37
5.3.2	<i>Metode til beregning af TDI og livstidsrisiko</i>	37
5.3.3	<i>Anvendelse af risikoestimer angivet i litteraturen</i>	38
	REFERENCER	39
6	BEREGNING AF KVALITETSKRITERIER FOR KEMIKALIER	40
6.1	GENEREL METODE FOR BEREGNING AF ET KVALITETSKRITERIUM	40
6.1.2	<i>Anvendelse af TDI</i>	41
6.1.3	<i>Eksponeringsbetragtninger</i>	42
6.2	BEREGNING AF LUFTKVALITETSKRITERIET	43
6.3	BEREGNING AF JORDKVALITETSKRITERIET	45
6.4	BEREGNING AF DRIKKEVANDSKVALITETSKRITERIET	47
	REFERENCER	49
BILAG 1		50
	KVANTITATIV VURDERING VED BENYTTELSE AF T25 EKSTRAPOLATIONSMETODEN.	50
	<i>Anbefaling af T25-metoden</i>	50
	<i>Anvendelse af T25-metoden</i>	51
	REFERENCER	54
BILAG 2		55
	BAGGRUND FOR ANVENDTE EKSPONERINGSVÆRDIER VED BEREGNING AF KVALITETSKRITERIER	55
	<i>Luft, daglig standardeksposering</i>	57
	<i>Jord, daglig standardeksposering</i>	58
	<i>Drikkevand, daglig standardeksposering</i>	59
BILAG 3		62
	ANVENDTE FORKORTELSER	62

Forord

Principperne for vurdering og fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier med henblik på at beskytte sundheden er beskrevet tidligere¹. Men i forbindelse med Miljøministerens redegørelse om jordforureningsloven i 2003, besluttede regeringen at nedsætte en arbejdsgruppe, som fik til opgave at *"vurdere, hvorvidt de sundhedsmæssige kvalitetskriterier ligger på det rigtige niveau i relation til international praksis, samt give forslag til ændringer."*

Arbejdsgruppen udpegede en række politiske valg, der indgår i principperne for fastsættelse af kvalitetskriterier. På den baggrund blev der i december 2005 indgået en aftale mellem Miljøministeren og et bredt udsnit af Folketingets partier, som bl.a. fastlægger følgende **generelle principper for fastsættelsen** af forebyggende kriterier :

- Hovedparten af befolkningen skal fortsat beskyttes (dvs. hensyntagen til særligt udsatte skal også inddrages).
- Der skal tages specifikt hensyn til børn.
- **Det fastholdes, at der højst anvendes en samlet usikkerhedsfaktor på 10.000, når resultater fra dyreforsøg overføres til mennesker.**
- Der accepteres fortsat en livstidsrisiko på 10^{-6} .

Denne vejledning indarbejder disse principper og gennemgår de metoder, som skal anvendes ved fastsættelse af kvalitetskriterier for jord, luft og drikkevand med henblik på at beskytte sundheden².

¹ Miljøstyrelsens Vejledning nr. 1 "Sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer i drikkevand", 1992, og i bilag til Miljøstyrelsens Vejledning nr. 6, 1990 "Begrænsning af luftforurening fra virksomheder" samt i Miljøprojekt nr. 12, 1995 "Toksikologiske kvalitetskriterier for jord og drikkevand".

² Principper for fastsættelse af kvalitetskriterier med henblik på at beskytte miljøet er tilsvarende beskrevet i Miljøstyrelsens vejled-

Vejledningen henvender sig til centrale og lokale myndigheder, herunder embedslægeinstitutionerne, konsulenter, rådgivere og virksomheder.

Miljøstyrelsen fastsætter løbende kvalitetskriterier for konkrete kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand med henblik på at beskytte sundheden, jf. Miljøbeskyttelsesloven § 14, stk. 1,. Kvalitetskriterierne bliver fastsat på baggrund af videnskabelige rapporter og efter drøftelse i en styregruppe med deltagelse af bl.a. Fødevarestyrelsen, Arbejdstilsynet og Sundhedsstyrelsen.

Denne vejledning og detaljeringsgraden, ikke mindst i den tilhørende faglige rapport³, skal give grundlag for større forståelse for, hvordan kvalitetskriterier skal udarbejdes.

Kvalitetskriterierne anvendes dels til at vurdere alvoren af en allerede given forurening, og dels når myndighederne stiller krav i forbindelse med udledning af konkrete stoffer til omgivelserne.

ning nr. 4 (2004): Principper for fastsættelse af vandkvalitetskriterier for stoffer i overfladevand.

³ Miljøprojekt Nr. 974, Miljøstyrelsen (2005). Principper for sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer med henblik på fastsættelse af kvalitetskriterier for luft, jord og vand. Rapporten er udarbejdet af Institut for Fødevaresikkerhed og Ernæring, Fødevaredirektoratet (nu Danmarks Fødevareforskning) i samarbejde med Miljøstyrelsen.

1 Indledning

1.1 Hvad er kvalitetskriterier

1.1.1 Formål med fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier

Denne vejledning beskriver den administrative praksis ved fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier med henblik på at beskytte sundheden.

Kvalitetskriterier danner basis for en række vurderinger af administrativ karakter, som vedrører både jord, luft og drikkevand.

Målsætningen ved fastsættelsen af kvalitetskriterier for kemikalier er, at de skal medvirke til *at forebygge forurening og skader på sundheden*. Kvalitetskriterierne ses som et element i lovens overordnede politiske målsætning om at oppebære et højt beskyttelsesniveau for befolkningens sundhed og sikre en bæredygtig udvikling, herunder fremme af renere teknologi.

Kvalitetskriterierne angiver et højt beskyttelsesniveau, hvor ingen effekt kan forventes, selv ved udsættelse gennem et helt liv, eller hvis der er tale om et stof uden tærskelværdi, en teoretisk forøget risiko for kræft hos én ud af en million mennesker, som er udsat for stoffer gennem et helt liv på 70 år.

Kvalitetskriterierne bruges af myndighederne i forbindelse med vurdering af alvoren af et givet forureningsniveau. Det kan være relevant, hvis der er tale om en eksisterende forurening (fortidens synder), eller hvis der skal fastsættes kravværdier for udledning af konkrete stoffer i miljøet (forebyggende). For begge situationer kan andre forhold end de sundhedsmæssige spille ind, såsom baggrunds niveauer og tekniske/økonomiske overvejelser. Ved indsatsen i forhold til eksisterende forureninger kan der også være behov for at

vurdere, hvad der er sundhedsmæssigt forsvarligt, når der tages hensyn til overordnede samfundsmæssige prioriteringer. Med udgangspunkt i de sundhedsmæssigt fastsatte kvalitetskriterier udarbejdes således en række administrativt fastsatte kriterier.

Eksempler på administrative kriterier som er baseret på kvalitetskriterier er:

1. Luftkvalitetskriteriet anvendes som udgangspunkt til at fastsætte bidrags værdier (B-værdier), der anvendes i forbindelse med regulering af virksomheders udslip af kemiske stoffer til udeluften.
2. Luftkvalitetskriteriet anvendes til at vurdere afdampning af kemiske stoffer fra jordforureninger. Det anvendes også ved kortlægning og offentlig oprydning af forurenede grunde.
3. Jordkvalitetskriterier anvendes som udgangspunkt ved fastsættelse af administrative kriterier, der anvendes ved de lokale myndigheders kortlægning af forurenede grunde og i forbindelse med vurderinger af arealanvendelse, samt ved offentlig oprydning af forurenede grunde⁴.
4. Jordkvalitetskriteriet anvendes endvidere som udgangspunktet for fastsættelse af afskæringskriteriet for visse immobile stoffer. Afskæringskriteriet anvendes ved lette forurenede områder som skillelinie mellem det niveau, hvor det er nødvendigt at fjerne jorden og det niveau, hvor det er tilstrækkeligt at iværksætte særlige forholdsregler i forbindelse med følsom anvendelse af områderne, som fx private haver eller børneinstitutioner.
5. Drikkevandskvalitetskriteriet anvendes af de centrale og decentrale myndigheder i forbindelse med håndtering af konkrete sager med kemisk forurening af drikkevand, som et supplement til de kravværdier, der er fastsat i bekendtgørelsen om vandkvalitet.
6. Drikkevandskvalitetskriterierne anvendes som udgangspunkt ved fastsættelse af grundvandskvalitetskriterier i tilknytning til nedsivning fra jordforureninger,

⁴ Kvalitetskriterierne omfatter normalt ikke en vurdering af om arealer kan anvendes til dyrkning af nytteplanter eller til afgræsning for husdyr.

idet grundvandet skal være af en kvalitet, så de fastsatte drikkevandskrav/ -kvalitetskriterier kan overholdes.

Der eksisterer en række vejledninger og lister, som nærmere beskriver baggrunden for, hvordan et kvalitetskriterium kan anvendes.⁵

1.1.2 Generelle principper for fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier

Kvalitetskriterierne fastsættes på et niveau, hvor udsættelse gennem et helt liv ikke fører til skadevirkninger i befolkningen. De fastsættes på baggrund af den eksisterende viden og under hensyntagen til de mangler, der ligger i datagrundlaget.

For at minimere risici for skadelig påvirkning af befolkningen indgår beskyttelse af særligt følsomme grupper fx børn, gravide, syge, ældre og svækkede ved fastsættelse af kvalitetskriterier.

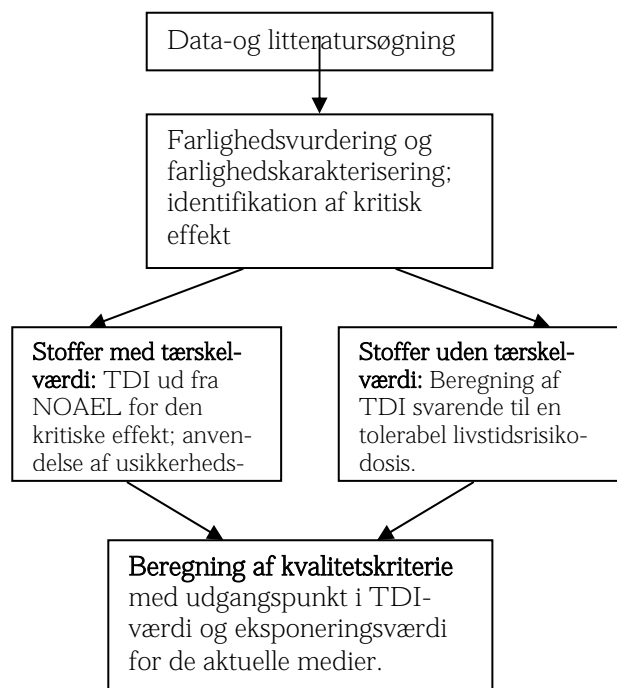
Viden om et kemisk stofs sundhedsskadelige egenskaber og om bestemte befolkningsgruppers særlige følsomhed er sjældent så eksakt, at der kan fastsættes et kvalitetskriterium, der præcist definerer skillelinien (hvis en sådan overhovedet findes) mellem et ufarligt og farligt niveau. Kvalitetskriterierne kan således ikke opfattes som en streg i sandet, hvor enhver overskridelse er farlig. Ved fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier skal anvendes en forsigtighedstilgang, da målet er at sikre et højt beskyttelsesniveau for alle ved udsættelse over et helt liv.

Et kvalitetskriterium skal således opfattes som en sikkerhedsgrænse og ikke en faregrænse. En overskridelse er "det gule lys", som advarer om, at her er noget, som måske kan blive et reelt problem.

⁵ Luftvejledningen, Miljøstyrelsens Vejledning nr. 2, 2001; Op-rydning på forurenede lokaliteter

1.2 Vejledningens opbygning og indhold

Vejledningen udstikker retningslinier for den faglige risikovurdering og for de metoder/ principper der anvendes. Dernæst beskrives proceduren for beregning af kvalitetskriterierne (se figur 1).



Figur 1.
Fremgangsmåden ved beregning af kvalitetskriterium
(TDI=Tolerabel Dagligt Indtag)

Det videnskabelige grundlag for fastsættelse af sundhedsmæssigt baserede kvalitetskriterier for kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand består af en farlighedsvurdering, en dosis-respons (effekt) vurdering (farlighedskarakterisering), samt en eksponeringsvurdering. Farlighedsvurderingen og farlighedskarakteriseringen tager udgangspunkt i undersøgelser af det pågældende stofs toksikologiske effekter i mennesker og i dyr.

I kapitel 2 omtales *Datagrundlaget* som anvendes som udgangspunkt for arbejdet. Data hentes primært fra internationale og nationale dokumenter, via litteratursøgning i internationale databaser, samt fra originalartikler.

Kapitel 3 behandler de faglige metoder, der anvendes i forbindelse med farlighedsvurderingen og farlighedskarakteriseringen. Dosis-effekt og dosis-responssammenhænge og udpegning af NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) og LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) beskrives.

I kapitel 4 beskrives hvordan farlighedskarakteriseringen udmunder i udpegning af en kritisk effekt, som danner udgangspunkt for fastsættelse af en *tolerabel daglig indtagelse, TDI*. Her omtales, hvordan anvendelsen af usikkerhedsfaktorer indgår i beregningerne.

I kapitel 5 omtales, hvordan TDI beregnes for kræftfremkaldende stoffer uden tærskelværdi. Risikoniveauet for TDI-værdien defineres, og der gives retningslinier med hensyn til valg af metode til, hvordan beregningen af dette risikoniveau foretages.

Kapitel 6 beskriver, hvordan den videre beregning af kvalitetskriterier for kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand foretages ud fra de fastsatte TDI-værdier. I bilag 2 til vejledningen omtales rationale for at anvende konkrete standardbetragtninger m.h.t. personers udsættelse for forureninger gennem jord, luft og drikkevand. Endvidere omtales hvilke andre faktorer (fx hensyntagen til lugt eller smag) end de rent sundhedsmæssige, der i visse tilfælde kan have indflydelse på kvalitetskriteriet.

1.3 Ændringer i forhold til tidligere praksis

Ved fastsættelsen af kvalitetskriterier anvendes der internationalt anerkendte principper. I denne forbindelse skal fremhæves de principper og metoder, der er beskrevet i to publikationer af WHO/ IPCS^{6,7} om udarbejdelsen af vejledende grænseværdier og risikovurdering af kemisk udsættelse. WHO's publikationer^{8,9} omhandlende risikovurdering og fastsættelse af vejledende grænseværdier for en række kemiske stoffer i drikkevand og luft har også indgået i arbejdet. På tilsvarende vis er der en tæt sammenhæng med de principper og metoder, der anvendes i forbindelse med EU's risikovurderingsprogram for kemiske stoffer¹⁰.

På visse områder indebærer denne vejledning, at den hidtidige praksis for fastsættelse af kvalitetskriterier justeres. Dette gælder fx for beregning af kvalitetskriterier for kemikalier i luft og drikkevand, idet der nu som udgangspunkt anvendes standardværdier for børns udsættelse (se kapitel 6 og bilag 2).

I forbindelse med ekstrapolering af tolerabelt risikoniveau for genotoksiske kræftfremkaldende stoffer (dvs. kræftfremkaldende stoffer hvor der ikke anses at være en tærskelværdi for effekt), anvendes lineær ekstrapolation ud fra den så-

⁶ WHO/IPCS (1994). Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria no. 170. International Programme on Chemical Safety.

⁷ WHO/IPCS (1999). Principals for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Environmental Health Criteria no. 210. International Programme on Chemical Safety.

⁸ WHO (1996). Guidelines for drinking-water quality 2nd edition, vol 2. Health Criteria and other supporting information. International Programme on Chemical Safety.

⁹ WHO (2000). Air Quality Guidelines for Europe, 2nd edition. WHO Regional Publications, European Series, no. 91.

¹⁰ EEC (2003). Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on risk assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market.

kaldte T25- metode udviklet i forbindelse med EU's risikovurderingsprogram (kapitel 5).

Hvis datagrundlaget er til stede, anbefales det at anvende benchmark-metoden ved fastsættelse af TDI (kapitel 3).

Det skal bemærkes, at denne vejledning anvender begrebet usikkerhedsfaktorer, hvor man tidligere anvendte begrebet sikkerhedsfaktorer. Dels beskriver ordet *usikkerhed* i højere grad faktorernes anvendelse, idet de netop tager højde for usikkerheder. Dels imødegås den misforståelse, at en stor sikkerhedsfaktor for et stof medfører større sikkerhed for dette stof i forhold til en lille anvendt sikkerhedsfaktor for et andet stof. Faktorerne anvendes derimod for at opnå et ensartet beskyttelsesniveau, og størrelsen af faktorerne afspejler usikkerheder som følge af usikker viden og manglende datagrundlag.

De angivne metoder i vejledningen anvendes fremover ved fastsættelse af kvalitetskriterier.

De ændringer der er sket i forhold til tidligere praksis betyder ikke, at de eksisterende kvalitetskriterier skal "laves om", idet anvendelse af de nye metoder ikke vurderes at påvirke beskyttelsesniveauet væsentligt. Når et kvalitetskriterium tages op til revurdering bør dette ske både m.h.t. til revurdering af de sundhedsmæssige data og af de eksponeringsmæssige forhold. En revurdering foretages derfor fuldt ud med alle de vurderingsmæssige og beregningsmæssige faser, der er beskrevet i vejledningen.

Referencer

Bekendtgørelse af Lov om miljøbeskyttelse (Miljøbeskyttelsesloven). Lovbekendtgørelse nr. 753 af 25. august 2001.

Miljøstyrelsen (1991). Orientering om ny miljøbeskyttelseslov. Orientering nr. 6, 1991.

2 Datagrundlag for vurdering af farlighed

Fastsættelse af kvalitetskriterier for et kemisk stof sker på baggrund af eksisterende viden om stoffets sundhedsskadelige egenskaber.

Kvalitetskriterierne fastsættes med henblik på beskyttelse af menneskers sundhed, og det ideelle datagrundlag for fastsættelse af et kvalitetskriterium er derfor viden, hvor mennesker har været udsat for det konkrete stof. For langt de fleste kemiske stoffer er der kun begrænset viden om veldefineret udsættelse og effekter hos mennesker, og kvalitetskriterierne vil som oftest være baseret på viden opnået fra dyreforsøg med mere veldefineret udsættelse eller *in vitro* data¹¹.

For en mere detaljeret beskrivelse af nedenstående afsnit henvises til kapitel 2, Miljøprojekt Nr. 974 (2005).

2.1 Data fra mennesker

Fordelen ved at anvende data, hvor mennesker har været udsat for et kemisk stof, er, at man undgår at skulle overføre data fra dyreforsøg, og estimere hvad en tilsvarende udsættelse betyder hos mennesker. Erfaringer med menneskers udsættelse kan stamme fra en række forskellige typer undersøgelser og afrapporteringer, der groft kan deles op på følgende måde:

- *case reports og kliniske undersøgelser*
- *befolkningsundersøgelser (fx arbejdsmiljø eller udvalgte dele af befolkningen)*
- *undersøgelser af frivillige forsøgspersoner*

¹¹ Data fra reagensglasforsøg.

Ved *case reports* og *kliniske undersøgelser* opnås data fra forgiftningstilfælde eller erfaringer fra undersøgelser i klinikken, hvor personer fx i behandlingsøjemed udsættes for stoffer for at vurdere eventuelle allergiske reaktioner. Fordelen ved disse typer data er, at man her umiddelbart kan se en sammenhæng mellem udsættelse og (akutte) effekter.

I *befolkningsundersøgelser* vurderes en større gruppe af mennesker mere systematisk med hensyn til sammenhængen mellem udsættelse og sundhedsskader. Disse undersøgelser kan fx omfatte sundhedsovervågning af særlige grupper i arbejdsmiljøet, hvor personerne er karakteriseret ved en særlig udsættelse, eller man kan undersøge, om der hos personer, der har udviklet nogle konkrete sygdomme, er nogle fælles karakteristika med hensyn til kemiske påvirkninger. Fordelen ved at anvende data fra denne type undersøgelser er, at man er meget tæt på den målgruppe, man ønsker at beskytte med kvalitetskriterierne. Samtidig ses effekterne i sammenhæng med den dagligdag, som mennesker nu engang fungerer i, hvor man udsættes for en kompleks blanding af livsstilsfaktorer og miljøfaktorer. Ulempen er, at det ofte er vanskeligt at vurdere omfanget af udsættelsen af en given komponent, og at det pga. mange andre samvirkende faktorer kan være svært at påvise sammenhænge, som kan være sløret af al "støjen" fra andre faktorer. Ligesom undersøgelserne kun sjældent kan dokumentere en årsagsvirkningssammenhæng, vil de også kun uhyre sjældent kunne anvendes til at dokumentere manglende sammenhæng, dvs. frikende stoffer.

I *undersøgelser med frivillige forsøgspersoner* udsætter man i reglen forsøgspersonerne i en kortere varighed for et konkret stof for at vurdere effekterne. Disse undersøgelser er meget sammenlignelige med dyreforsøg, hvor man tilsvarende har en meget veldefineret udsættelse. De naturlige og etiske begrænsninger ved disse undersøgelser betyder, at der hos mennesker kun kan undersøges for lettere grader af akutte effekter og i sammenhæng med kortere tids forsøgsudsættelse. Endvidere er forsøgspersonerne sjældent særligt følsomme, som visse undergrupper i befolkningen kan være.

Man skal være meget opmærksom på det etiske aspekt m.h.t. anvendelse af frivillige forsøgspersoner. I forbindelse

med vurdering af konkrete humane undersøgelser i risikovurderingssammenhæng, bør anvendelsen af disse data vurderes nøje såvel ud fra etiske som kvalitetsmæssige hensyn. Især ældre undersøgelser kan være udført under stærkt kritisable forhold og med store undersøgelsesmæssige mangler.

Kvalitetskriterier for kemikalier fastsættes ud fra eksisterende data, og det frarådes generelt at igangsætte humanforsøg for at opnå øget viden om konkrete stoffers skadelige effekter.

2.2 Dyreeksperimentelle undersøgelser

For de fleste kemiske stoffer foreligger der ikke data fra menneskers udsættelse, hvorfor kvalitetskriterier hyppigst baseres på data fra dyreeksperimentelle undersøgelser. Resultaterne fra dyreforsøgene anvendes således som model og anvendes til at forudsige hvilke effekter, der kan forventes hos mennesker. Dyreeksperimentelle data kan også benyttes som supplement til humane data, der ikke er entydige, eller til at udpege de aktive stoffer, når mennesker har været udsat og reageret over for blandinger af stoffer.

Fordelene ved dyreforsøg er, at der er tale om standardiserede forsøgsbetingelser, og at der er mulighed for at afsløre væsentlig flere effekter hos forsøgsdyr end hos mennesker, da organer og væv kan undersøges efter forsøgets afslutning. Der er også mulighed for at undersøge virkningsmekanismer og detaljerede dosis-effekt og dosis-responsssammenhænge for enkeltstoffer.

Ideelt set ønskes der ved fastsættelsen af kvalitetskriterier for et kemikalie et fuldt datasæt bestående af dyreeksperimentelle undersøgelser til vurdering af en række toksikologiske egenskaber: Toksikokinetik (optagelse og udskillelse), akut toksicitet, irritation, sensibilisering (allergi), toksicitet ved gentagen administration af stoffet, mutagenicitet og genotoksicitet (påvirkning af arvematerialet), kræftfremkaldende effekter, samt effekter på reproduktion og fosterudvikling.

Dyreforsøg har imidlertid også begrænsninger, da nogle effekter kan være vanskelige at afsløre fx lettere grader af slimhindeirritation i øjne og luftveje, lettere grader af påvirkning af centralnervesystemet og visse typer nerveskader.

Endelig kan nogle dyrearter udvikle artspecifikke effekter over for visse stoffer, hvor relevansen i forhold til udsættelse af mennesker er meget omdiskuteret (se afsnit 3).

Det er endvidere vigtigt at vurdere kvaliteten af de dyreeksperimentelle undersøgelser, der anvendes som udgangspunkt for fastsættelse af kvalitetskriterier. Undersøgelser af høj kvalitet, som er udført efter eller på niveau med OECD's eller EU's retningslinier for forsøgsdyrtestning, bør foretrækkes. Ved risikovurderingen i forbindelse med fastsættelse af kvalitetskriterier er der dog ikke nogle formelle kvalitetskrav til undersøgelserne, idet en lang række undersøgelser i den videnskabelige litteratur ofte vil være udført i forskningsøjemed uden at undersøgelserne er udført efter en officiel forsøgsguideline eller i overensstemmelse med GLP-reglerne.¹² Sådanne undersøgelser, der ofte er kvalitetssikret i peer-reviewede tidsskrifter, kan indeholde væsentlig information. Forsøgets kvalitet og validitet må i de aktuelle tilfælde vurderes, og der tages stilling til om forsøget kan være af betydning ved fastsættelse af et kvalitetskriterium.

På baggrund af de etiske aspekter ved dyreforsøg arbejdes der internationalt med at udvikle alternative *in vitro* metoder.

2.3 Andre typer data

Ud over forsøg på levende dyr foreligger der ofte undersøgelser der er udført på udtagne organer, væv eller isolerede celler. Disse *in vitro* metoder finder især anvendelse til vurdering af stoffers toksiske effekt på organ-/celleniveau særligt m.h.t. mutagene og genotoksiske effekter.

¹² GLP står for Good Laboratory Practice, og er et regelsæt udviklet af OECD for at sikre kvaliteten af undersøgelserne.

Normalt kan *in vitro* forsøg ikke anvendes til at fastlægge tærskel for effekt (NOAEL e.l.), men de vil indgå i bedømmelsen af stoffets farlighed. In vitro-data kan således styrke mistanken om skadeeffekter og derved påvirke valget af usikkerhedsfaktorer (se afsnit 4).

Ved mangel på data for et konkret stof kan data fra nært beslægtede stoffer indgå i vurderingen ud fra betragtninger om kemisk strukturlighed og sammenfaldende effekter. Sådanne data kan have indflydelse på den rent kvalitative, men også i visse tilfælde i den kvantitative vurdering, hvis det konkret vurderes, at der er grundlag for meget snævert koblede analogislutninger.

Endvidere kan der udføres en mere systematisk analyse vedrørende kvantitative struktur-aktivitets relationer (engelsk: Quantitative Structure Activity Relationships – QSARs). Anvendelse af denne form for computerbaserede modeller har i en række tilfælde vist sig som et alternativ til dyreforsøg med henblik på forudsigelse af toksikologiske egenskaber (MST 2001¹³). Vurderingerne kan sjældent anvendes som udgangspunkt for beregning af kvalitetskriteriet, men vil i visse tilfælde kunne anvendes til styrkelse af mistanken om konkrete effekter. QSAR vil således kunne påvirke valget af usikkerhedsfaktorer ved beregning af kvalitetskriteriet.

2.4 Indhentning af data

Som udgangspunkt for udarbejdelse af kvalitetskriterier anvendes i udstrakt grad internationalt anerkendte stofmonografier og dokumenter, hvor det aktuelle stof er vurderet og beskrevet m.h.t. dets sundhedsskadelige effekter. En række af disse værker (kilder) er nævnt i afsnit 2.5.1 i Miljøprojekt Nr. 974 (2005). Sådanne dokumenter, der ofte er baseret på en grundig faglig vurdering ved en særlig nedsat ekspertgruppe, vil typisk kunne anvendes til at udpege de relevante undersøgelser og data, der skal anvendes til den videre beregning af kvalitetskriteriet. Det anbefales gene-

¹³ Miljøstyrelsen (2001). Report on the advisory list for selfclassification of dangerous substances. Environmental Project No. 636 2001. <http://www.mst.dk/udgiv/publications/2001/87-7944-694-9/html/>

relt, at data, der skal danne udgangspunkt for beregning af kvalitetskriteriet, altid hjemskaffes som originallitteratur til vurdering af den konkrete undersøgelses kvalitet og relevans.

Endvidere søges i en række relevante databaser (se afsnit 2.5.2 i den faglige rapport). Sådanne søgninger er især relevante, hvis en international stofmonografi for det konkrete stof ikke foreligger, eller hvis vurderingen ligger nogle år tilbage.

For visse stoffer kan man komme ud for at datasøgning giver så ringe resultat, at der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag til at foretage en vurdering af stoffet. For eksempel hvis der kun er akutte studier til rådighed, eller ingen studier fastlægger NO(A)EL/LO(A)EL.

Referencer

Miljøstyrelsen (2005). Miljøprojekt Nr. 974. Principper for sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer med henblik på fastsættelse af kvalitetskriterier i jord, luft og drikkevand.

3 Farlighedsvurdering og farligheds-karakterisering

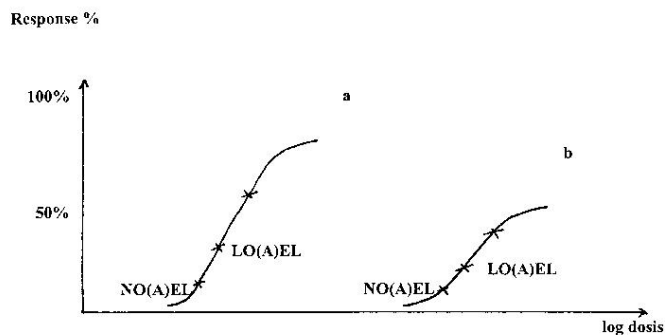
Farlighedsvurderingen og farlighedskarakteriseringen har til formål at beskrive stoffets farlige egenskaber. Der opstilles i videst muligt omfang dosis-effekt og dosis-respons sammenhænge, der danner baggrund for identifikation af den kritiske effekt. Den kritiske effekt er den effekt, der anses for at være den afgørende ved den sundhedsmæssige vurdering. Nuleffekt niveauet (evt. laveste effektniveau) for denne effekt anvendes til beregning af TDI (tolerabelt dagligt indtag/ tolerabelt daglig eksponering), som i den videre proces benyttes til beregning af kvalitetskriteriet.

3.1 Dosis-effekt og dosis-respons sammenhænge

Udsættelse for et kemisk stof kan medføre forskellige typer effekter afhængig af eksponeringsvej, eksponeringens størrelse og varighed. Lettere grader af effekter kan være forbigående genevirkninger i form af fx slimhindeirritation, mens alvorlige effekter kan være dødeligt forløbende akutte forgiftninger eller udvikling af kroniske sygdomme som kræft.

En længerevarende dyreeksperimentel undersøgelse vil således kunne give viden om forskellige typer effekter ved forskellige eksponeringsniveauer (dosis-effekt), og om hvor lang tid det tager, før de optræder i forhold til eksponeringen.

Yderligere vil man fra undersøgelsen kunne se, hvor stor en andel af de doserede dyr der er ramt af effekten (dosis-respons). Visse effekter kan være opdelt i forskellige sværhedsgrader eller stadier, hvor der så for hver af disse kan foreligge dosis-responssammenhænge.



Figur 1 Eksempler på dosisrespons-sammenhænge

Ovenstående figur viser, hvordan dosisrespons-kurver for forskellige effekter kan optegnes ud fra konkrete forsøgsdata med forskellige eksponeringsniveauer og observerede effekter ved disse (markeret med krydser). Kurve a angiver fx dosis-respons forløbet for luftvejsirritation hos forsøgsdyrene, og er her karakteriseret ved at være meget stejl (alle dyr påvirkes inden for et forholdsvist lille dosisinterval, dvs. lille spredning i følsomhed). Kurve b angiver forekomsten af kræftsvulster og viser en dosisrespons sammenhæng ved højere eksponeringsniveauer, og beskriver en noget fladere dosis-respons sammenhæng (dvs. dyrenes følsomhed over for udvikling af kræft er mere spredt). NOAEL-markeringerne på figuren repræsenterer eksponeringsniveauer, hvor der ikke blev fundet statistisk signifikant flere dyr i eksponeringsgruppen end i kontrolgruppen, der udvikler den pågældende effekt, mens LOAEL-værdierne repræsenterer det laveste eksponeringsniveau, der har medført en signifikant forøget forekomst af effekten.

Den faglige baggrundsrapport (Miljøprojekt Nr. 974 (2005)) angiver i afsnit 3.1 mere detaljerede beskrivelser og tolkningen af forskellige dosis-respons forløb.

3.2 Fastsættelse af nul-effektniveau og laveste effektniveau

For langt de fleste typer effekter vurderes der at være en tærskelværdi, der adskiller effektniveauer fra ikke-

effektniveauer, dvs. eksponeringen skal overskride en vis tærskelværdi før dosis er tilstrækkelig til at udløse effekt. Niveauet umiddelbart under denne teoretiske tærskelværdi betegnes nuleffektniveauet, der er den højeste dosis, der ikke medfører effekt. Dosisniveauet umiddelbart over tærskelværdien betegnes laveste effektniveau, da dette er det laveste dosisniveau, der lige netop udløser effekten.

I praksis anvendes for nuleffektniveauet det såkaldte *no observed adverse effect level*, *NOAEL*, der er den højeste af de i forsøget anvendte doser, hvor der i et konkret forsøg ikke er observeret den givne effekt. For laveste effekt-niveau anvendes det såkaldte *lowest observed adverse effect level*, *LOAEL*, der er den laveste dosis i forsøget hvor der er observeret den givne effekt.

I litteraturen anvendes betegnelserne *NOAEL* og *NOEL* (*no observed effect level*) samt *LOAEL* og *LOEL* (*lowest observed effect level*). Når betegnelserne anvendes korrekt, er det for at sondre mellem om de effektniveauer eller nuleffektniveauer der beskrives, er i forhold til *skadelige* (*adverse*) effekter eller effekter generelt, hvor også lettere grader af effekter som påvirkning af enzymniveauer og andre effekter af ikke direkte skadelig karakter er omfattet.

Man må dog være opmærksom på, at denne skelnen mellem skadelige og ikke-skadelige effekter i mange tilfælde ikke er gjort konsekvent i litteraturen, og at betegnelserne ofte benyttes i flæng. Det kan således i konkrete tilfælde være vanskeligt at afgøre, hvor grænsen går for, om en effekt skal tolkes som skadelig eller ej, og dermed om et *LOEL* snarere skal tolkes som et *LOAEL*.

Se endvidere afsnit 3.2 i den faglige rapport (1).

3.3 Benchmark-metoden

NO(A)EL/ LO(A)EL metoden til udpegning af et eksponeringsniveau er afhængig af, hvilke eksponeringsniveauer man har valgt ved udførelse af et forsøg, og i nogle tilfælde har man måske ikke engang fundet et *NO(A)EL*. Dette har medført, at en nyere metode, benchmark-metoden, visse

steder har vundet indpas i forbindelse med risikovurderinger, idet der ikke anvendes en NO(A)EL eller LO(A)EL men en benchmark-dosis for den videre beregning af TDI. Ved denne metode foretages en computerbaseret modellering af dosis-responskurven ud fra de tilgængelige data. På dosis-respons kurven findes ED_5 – eller ED_{10} -niveauet (dvs. det eksponeringsniveau, der medfører respons hos 5% eller 10% af de eksponerede). Denne dosis vælges derpå som udgangspunkt (benchmark-dosis, BMD_5 eller BMD_{10}) for den videre beregning på tilsvarende måde som man anvender en NO(A)EL- eller LO(A)EL-værdi.

Metoden anvendes af de canadiske miljømyndigheder og af US EPA, og også af WHO i forbindelse med "Air quality Guidelines for Europe" (2). WHO angiver i denne forbindelse, at en BMD_5 ud fra en gennemsnitsbetragtning kan sammenlignes med et NO(A)EL, mens en BMD_{10} kan sammenlignes med et LO(A)EL.

WHO omtaler også anvendelsen af benchmark-metoden som en alternativ metode i forbindelse med publikation om risikovurdering fra 1999 (3) og i forbindelse med publikation om fastsættelse af vejledende grænseværdier fra 1994 (4).

På nuværende tidspunkt haves der kun sparsom erfaring med anvendelsen af metoden herhjemme. Som det faglige miljøprojekt anfører, kan benchmark-metoden ikke umiddelbart anvendes for alle typer data, og metoden kræver for de relevante effektområder, hvor den kan anvendes, ofte flere dosis-niveauer end der sædvanligvis haves.

Benchmark-metoden er, når der foreligger tilstrækkelige data, et supplement til den traditionelle NO(A)EL/LO(A)EL metode i forbindelse med fastsættelse af kvalitetskriterier. Uanset hvilken metode man vælger, bør man vurdere og begrunde den fra gang til gang, dvs. man bør referere til og begrunde de anvendte beregningsmetoder eller henvise til de originalreferencer, hvor den benyttede benchmark-dosis er beregnet.

3.4 Udpegning af kritisk effekt

Ved den samlede vurdering af dosis-effekt og dosis-respons sammenhænge foretages udpegning af den kritiske effekt samt udpegning af den NO(A)EL/ LO(A)EL værdi (evt. benchmarkdosis), der vurderes som mest relevant ved fastsættelse af kvalitetskriteriet. Ofte, men ikke nødvendigvis, vil dette være den laveste NO(A)EL/ LO(A)EL værdi, der er rapporteret vedrørende en skadelig effekt eller potentielt skadelig effekt.

Ved udpegning af den kritiske effekt vurderes relevansen af eksponeringsmåden (eksponeringsvejen i en given undersøgelse) i forhold til eksponeringsvejen for det medie (jord, luft eller vand) kvalitetskriteriet skal udarbejdes for. Alvorligheden af forskellige effekter sammenholdes i forhold til, hvor langt de ligger fra hinanden i eksponeringsniveau. Det vurderes fx om en alvorlig effekt kan være en følge af mindre alvorlige effekter, som således kan ses som en forløber og indikator for udvikling af en egentlig skadeeffekt. Endvidere vurderes i det konkrete tilfælde, om der optræder visse artsspecifikke effekter hos forsøgsdyrene, og om dokumentationen er tilstrækkelig til, at disse fund kan vurderes at være irrelevante i forhold til mennesker (se afsnit 3.5).

Ved tvivlstilfælde om udpegning af kritisk effekt og NO(A)EL/LO(A)EL værdi kan det være nødvendigt at udpege flere NO(A)ELs/LO(A)ELs for de potentielt kritiske effekter og anvende disse sideløbende ved den efterfølgende beregning af TDI/ kvalitetskriterier. Dette er for at vurdere, hvordan anvendelse af usikkerhedsfaktorer og andre beregningsmæssige forhold får indflydelse på kvalitetskriteriet, når der anvendes forskellige udgangspunkter m.h.t. kritisk effekt og NO(A)EL/LO(A)EL.

3.5 Relevans af visse effekter i forsøgsdyr

Som udgangspunkt anvendes dyremodeller som troværdige modeller ved forudsigelse af stoffets egenskaber hos mennesker. Visse effekter, der optræder i forsøgsdyr, har vist sig at være tæt knyttet til bestemte dyrearter. I tilfælde, hvor der foreligger dokumentation for at effekterne alene er forårs-

get af en sådan artsspecifik virkningsmåde, anses disse for at være af meget begrænset relevans ved den videre vurdering af stoffet.

Især inden for kræftområdet har man fundet flere typer svulster (tumorer), hvor relevansen i forhold til mennesker i de enkelte tilfælde bør vurderes nøjere. I Miljøprojekt Nr. 974 (2005) er en række af disse beskrevet i afsnit 3.7.

Referencer

(1) Miljøprojekt Nr. 974 (2005). Principper for sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer med henblik på fastsættelse af kvalitetskriterier for luft, jord og vand.

(2) WHO (2000). Air Quality Guidelines for Europe. WHO regional Publications, European Series, No. 91.

(3) WHO (1999). Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Environmental Health Criteria 210. International Programme on Chemical Safety.

(4) WHO (1994). Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria 170. International Programme on Chemical Safety.

4 Beregning af TDI for stoffer med tærskelværdi

4.1 TDI-begrebet

Det sidste trin i farlighedskarakteriseringen er beregning af tolerabelt dagligt indtag, *TDI* (eller tolerabel koncentration, *TK*). Ved beregning for stoffer, hvor der anses at være en nedre tærskel for effekt anvendes usikkerhedsfaktorer:

$$TDI (TK) = \frac{NO(A)EL^a}{UF_I \times UF_{II} \times UF_{III}}$$

^a Alternativt kan et *LO(A)EL* eller en *Benchmark-dosis BMD_x* anvendes, se afsnit 3.3.

Den tolerable daglige indtagelse (TDI) er et udtryk for den daglige gennemsnitsdosis (fra alle kilder), som befolkningen vurderes at kunne udsættes for (tolerere) gennem et helt livsforløb, uden at der forventes at opstå sundhedsskadelige effekter.

TDI angives sædvanligvis i enheden mg/kg legemsvægt per dag.

Analogt til TDI kan betegnelsen tolerabel koncentration (TK) defineres som den koncentration af et stof i jord, luft eller drikkevand som befolkningen vurderes at kunne udsættes for (tolerere) gennem et helt livsforløb, uden at der forventes at opstå sundhedsskadelige effekter. TK angives fx i enheden mg/m³ (luft), mg/l (drikkevand), eller i mg/kg (jord).

For nogle stoffer er det nødvendigt at fastsætte en PTWI – værdi (Provisional Tolerable Weekly Intake – PTWI), der angiver det tolerable ugentlige indtag, i stedet for TDI. PTWI benyttes sædvanligvis over for stoffer, hvor det er

vigtigt at understrege, at det er den samlede eksponering over længere tid, der er af betydning for forekomst af effekter (fx bly og cadmium).

Begrundelse for anvendelse af usikkerhedsfaktorer omtales kort nedenfor, idet en mere detaljeret beskrivelse er givet i Miljøprojekt Nr. 974 (2005) afsnit 4.4

4.2 Anvendelse af usikkerhedsfaktorer

I kommentarerne til Miljøbeskyttelsesloven angives at "Miljøministeriet ved udstedelse af regler og vejledninger kan operere med fx sikkerhedsfaktorer ved fastsættelse af grænseværdier eller retningslinier for forureningsmæssige beregninger på de områder, hvor der ikke foreligger et tilstrækkeligt eksakt vidensgrundlag"

Tidligere har man anvendt begrebet sikkerhedsfaktorer. Det har imidlertid vist sig, at denne betegnelse kan misforstås, således at man forventer større sikkerhed, jo større sikkerhedsfaktor der anvendes. Dette er ikke i overensstemmelse med, hvordan faktorerne anvendes, idet de benyttes for at tage hensyn til usikkerheder og manglende viden i datagrundlaget, dvs. jo større usikkerhed jo større faktor. Ved brugen af disse faktorer tilstræbes det, at der opnås et ensartet beskyttelsesniveau udtrykt ved TDI-værdien. På denne baggrund er det derfor mere korrekt at anvende betegnelsen usikkerhedsfaktorer.

Også i udenlandsk litteratur anvendes forskellige termer for denne faktor fx: safety factor, uncertainty factor, Sicherheitsfaktor, assessment factor, bedömningsfaktor.

Nedenfor angives hvilke elementer og hensyn, der indgår i de tre usikkerhedsfaktorer.

4.2.1 Usikkerhedsfaktor I

Usikkerhedsfaktor I (UF_I) anvendes for at tage højde for, at mennesker kan være mere følsomme over for et givent stof end forsøgsdyr. Denne faktor har historisk været sat til 10.

Ekstrapolation af data fra dyr til mennesker kan opfattes som omhandlende to forskellige aspekter:

- 1) korrektion af dosis for forskelle i kropsstørrelse mellem forsøgsdyr og mennesker, såkaldt allometrisk skalering, og
- 2) andre former for forskelle mellem forsøgsdyr og mennesker, som ikke nødvendigvis afspejles i forskellene i kropsstørrelse.

Miljøprojekt Nr. 974 (2005) har gennemgået den eksisterende viden og understøtter, at der fortsat som udgangspunkt anvendes en standardværdi på 10 for UF_1 , hvilket også er i overensstemmelse med international praksis, når dosis hos dyr omsættes til human dosis med samme enhed.

Hvis der foreligger veldokumenteret viden om toksikokinetiske og/eller toksikodynamiske forskelle mellem det givne forsøgsdyr og mennesker, anbefales det at tage udgangspunkt i denne viden med henblik på fastsættelse af en data-specifik faktor i stedet for anvendelse af en standardværdi på 10. I den forbindelse kan 10-faktoren evt. opdeles i underfaktorer, hvor størrelsen af disse "delfaktorer" må vurderes konkret fra gang til gang.

Ved beregning af tolerabel koncentration (TK), hvor udgangspunktet er dyreforsøg, hvor eksponeringen foregår via inhalation, bør ekstrapolering til humaneksponering ved inhalation foretages direkte ud fra eksponeringsniveauet angivet i $\text{mg stof}/\text{m}^3$ (omregnet til kontinuerlig gennemsnitskoncentration per dag), frem for at foretage omregning fra indåndet dosis til mg/kg lgv/d for forsøgsdyrene. Ved at anvende indåndingskoncentrationen direkte svarer dette til at doseringen foretages i forhold til stofskiftet, hvilket anses for at være den mest relevante metode, når der skal korrigeres for forskelle i kropsstørrelse. Anvendelse af en UF_1 skal ses i lyset heraf og bør derfor i denne situation ligge lavere end 10. En værdi på en halv tierpotens ($10^{0.5}$) kan som udgangspunkt anvendes til resterende forskelle m.h.t. artsforskelle i kinetik og dynamik, medmindre konkrete data tilsliger højere eller lavere værdi.

Der bør i videst muligt omfang tages hensyn til en række mætningsfænomener (fx mætning af absorption, metabolisme eller udskillelse), der kan forekomme i dyreforsøg ved høj dosering, idet disse mætningsfænomener ofte ikke vil være relevante ved lavere miljømæssigt relevante niveauer. I sådanne tilfælde bør der om muligt omregnes til "effektiv" dosis/ koncentration som dyrene har været udsat for.

4.2.2 Usikkerhedsfaktor II

Usikkerhedsfaktor II (UF_{II}) anvendes for at tage højde for, at nogle individer i befolkningen kan være mere følsomme over for et givent stof end den generelle befolkning (for eksempel børn, gravide, ældre, svækkede, kronisk syge). Denne faktor har oftest været sat til 10. Forskellene i følsomhed skyldes den biologiske variation, der findes mellem mennesker. Faktorer som alder, køn, graviditet, genotype, helbred, og livsstil kan være medvirkende til en øget biologisk følsomhed, som afspejler dels forskelle i toksikokinetik og dels i toksikodynamik.

Miljøprojekt Nr. 974 (2005) henviser til en række analyser, der har vurderet variationen mellem mennesker og dermed størrelsen af UF_{II} . Sammenfattende understøtter disse analyser anvendelse af en standardværdi på 10 for denne variation.

Denne usikkerhedsfaktor skal derfor som udgangspunkt sættes til 10. En alternativ værdi kan anvendes, hvis udgangspunktet for NO(A)EL/LO(A)EL værdien specifikt er relateret til data for særligt følsomme personer eller den kritiske effekt er en effekt, hvor man har særligt kendskab til variationsbredden i følsomhed.

4.2.3 Usikkerhedsfaktor III

Usikkerhedsfaktor III (UF_{III}) anvendes for at tage højde for manglende kvalitet og relevans af de tilgængelige data. I relation til fastsættelse af kvalitetskriterier i jord, luft og drikkevand har denne faktor typisk varieret fra 1 til 100 afhængigt af datagrundlaget for de pågældende stoffer.

I UF_{III} indgår bl.a. følgende elementer :

- kvaliteten af datasættet (fx ekstrapolation fra subkronisk nuleffektniveau til kronisk nuleffektniveau),,
- ekstrapolation fra en eksponeringsvej til en anden ("route to route" ekstrapolation fx omregning fra oral dosis til inhalationsdosis),
- ekstrapolation fra LO(A)EL til NO(A)EL,
- og alvorligheden af effekterne (fx kræftfremkaldende effekter).

Det er ikke muligt at pege på en specifik størrelsesorden for en standardværdi, hverken for de enkelte delelementer af UF_{III} eller for den samlede UF_{III} .

Der henvises til Miljøprojekt Nr. 974 (2005) for en nærmere beskrivelse af UF_{III} i rapportens afsnit 4.4.3.

Nedenfor anføres mere kortfattet retningslinierne for fastsættelse af UF_{III} .

Kvalitet og relevans af data

UF_{III} skal tage højde for, om der er kvalitetsmæssige eller datamæssige mangler. Vurdering af kvalitet, omfatter vurdering af om de enkelte undersøgelser (og især undersøgelserne der refererer til de kritiske effekter og effektniveauer) er udført og afrapporteret på en måde, så resultaterne anses for relevante og pålidelige. Selve omfanget af datasættet vurderes for data vedrørende alle relevante effektområder i relation til kortvarig og langvarig eksponering, og det vurderes om der i datasættet er væsentlige mangler i forhold til vurdering af kritisk effekt og estimering af TDI. En faktor på 1 anvendes ved datasæt, som vurderes at være fuldt tilstrækkeligt for det givne stof, mens der ved mindre eller større mangler har været anbefalet faktorer i størrelsesordenen 3-10. I visse tilfælde med store mangler kan en faktor på helt op til 100 komme på tale. Fastlæggelse af UF_{III} må ofte baseres på en ekspertvurdering og foretages under hensyntagen til det enkelte stofs toksikologiske profil.

Et særligt aspekt, er manglende viden om børn og ufødtes følsomhed for konkrete kemiske påvirkninger. For at beskyt-

te børn og ufødte er det vigtigt ved fastsættelse af UF_{III} at vurdere om der er tilstrækkelig viden om disse forhold ud fra reproduktionsforsøg og flergenerationsforsøg. Er disse forhold ikke tilstrækkeligt belyst bør mangel på data have indflydelse på valget af UF_{III} . Størrelsen af en sådan delfaktor må ses i sammenhæng med stoffets toksikologiske profil og hvilke øvrige data, der haves.

Ekstrapolation fra en eksponeringsvej til en anden

Ved mangel på data for den relevante eksponeringsvej kan det blive nødvendigt at foretage en "route-to-route" ekstrapolation. De analyser, der er foretaget med hensyn til ekstrapolation fra oralt NO(A)EL til et NO(A)EC ved inhalation, peger generelt på, at en ekstrapoleret værdi ofte vil være væsentligt højere end en observeret værdi (dvs toksiciteten undervurderes). Det modsatte gør sig generelt gældende når der ekstrapoleres fra oralt NO(A)EL til NO(A)EL ved hudkontakt, hvor den ekstrapolerede værdi ofte vil være lavere end en observeret værdi (dvs. toksiciteten overvurderes). Der kan imidlertid ikke peges på en konkret størrelse for usikkerhedsfaktor III ved disse ekstrapolationer, der hviler på et meget usikkert grundlag. Vurderingen af om en "route-to route" ekstrapolation skal foretages, og i hvilken udstrækning der skal anvendes en usikkerhedsfaktor i tilknytning hertil, må bero på en ekspertvurdering i det konkrete tilfælde.

For stoffer, hvor der kun findes subakutte eller subkroniske undersøgelser, er det ikke muligt at fastsætte et NO(A)EL for livstidseksponering, som generelt må forventes at ligge lavere. Der har været foretaget flere analyser af forholdet mellem NOAELs og LOAELs opnået i studier af forskellige eksponeringsvarigheder. Med baggrund i disse synes der at være belæg for en usikkerhedsfaktor af størrelsesorden minimum 10. En af de nyere analyser har således vist, at en faktor på 10 vil være tilstrækkelig i knap 90% af tilfældene, når der var tale om ekstrapolation fra subkroniske data, mens der ved ekstrapolation fra subakutte data skulle anvendes en væsentlig højere faktor (>20).

Ved ekstrapolation fra LO(A)EL til NO(A)EL kan der ikke peges på en generel faktorstørrelse, som afspejler en generel

usikkerhed. Praksis inden for området og de tilgængelige analyser af problemstillingen peger på, at en værdi omkring en faktor 10 i langt de fleste tilfælde er tilstrækkelig. Vurderingen må imidlertid bero på en ekspertvurdering i hvert enkelt tilfælde.

Med baggrund i vægtning af ovenstående aspekter anvendes en UF_{III} på 10 som udgangspunkt. Denne værdi kan så korrigeres, når der er grundlag for dette i konkrete tilfælde.

Denne problemstilling kan i visse situationer omgås, når det ud fra data er muligt at beregne en benchmark-dosis, således at denne anvendes i stedet for LO(A)EL-værdien.

Alvorligheden af effekter

Det har været praksis ved fastsættelse af kvalitetskriterier, at særligt alvorlige effekter (fx kræftfremkaldende effekt eller fosterbeskadigende effekter) afspejles i usikkerhedsfaktor III. Det gælder især i de tilfælde, hvor den alvorlige effekt optræder ved lave dosisniveauer. Her kan anvendes *en ekstra faktor* på op til 10 for at tage hensyn til dette. For at få den endelige værdi for UF_{III} ganger man de enkelte værdier sammen.

Sammenfattende kan det konkluderes, at det ikke er muligt at sætte en standardværdi for en samlet UF_{III} . Usikkerhederne inden for de forskellige områder må vægtes, når der tages stilling til en samlet faktor for UF_{III} , da en multiplikation af mange delfaktorer i UF_{III} kan give en meget høj værdi, og i visse tilfælde give et skævt billede af det samlede videngrundlag og kvaliteten heraf. Fastsættelse af UF_{III} bør således i høj grad bero på en ekspertvurdering, hvor valget af faktoren og elementerne heri tydeligt begrundes.

4.2.4 Samlet usikkerhedsfaktor

Ved beregning af TDI divideres NO(A)EL evt. LO(A)EL med de tre usikkerhedsfaktorer, der således ganges sammen.

Ved multiplikation af UF_I , UF_{II} og UF_{III} bør der imidlertid tages stilling til størrelsen af den samlede usikkerhedsfaktor,

og der bør foretages en overordnet vurdering i forhold til det givne datasæt.

En meget stor usikkerhedsfaktor, der kan medføre en meget lille TDI-værdi, betyder ikke nødvendigvis, at stoffet er lige så potent eller farligt som andre, mere velkendte stoffer med tilsvarende lave TDI-værdi. Den beregnede lave værdi må snarere ses som en følge af store usikkerheder i datagrundlaget. En samlet usikkerhedsfaktor på 10.000 og derover, bør derfor ikke anvendes.

Referencer

Miljøstyrelsen (2005). Miljøprojekt Nr. 974. Principper for sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer med henblik på fastsættelse af kvalitetskriterier for luft, jord og vand.

5 Beregning af TDI for kræftfremkaldende stoffer

5.1 Kræftfremkaldende stoffer med og uden tærskelværdi

Kræftfremkaldende stoffer anses for at kunne deles op i to grupper grundet deres virkningsmekanisme. Den ene gruppe består af stoffer, der virker kræftfremkaldende som følge af evnen til at påvirke cellernes delings- og differentieringshastighed. Dette kan ske gennem direkte eller indirekte påvirkning af cellernes receptorer. For sådanne stoffer antages der at være en nedre tærskelværdi for denne effekt. Derfor kan TDI beregnes ved hjælp af usikkerhedsfaktorer, som omtalt i forrige afsnit.

Den anden gruppe af kræftfremkaldende stoffer virker gennem kemisk interaktion med cellernes arvmasse, og den kræftfremkaldende effekt vurderes at være en følge af stofets beskadigelse af cellernes arveanlæg (mutagen/genotoksisk aktivitet). For disse stoffer anses der ikke at være et nedre eksponeringsniveau uden øget risiko for skadevirkninger. For sådanne stoffer anvendes ikke usikkerhedsfaktorer ved beregning af TDI. I stedet beregnes TDI ved hjælp af en matematisk modelberegning, hvor man på forhånd definerer et risikoniveau man vil acceptere, og beregner så hvilken udsættelse, som giver denne risiko.

Ved vurdering af kræftfremkaldende effekt er det således af stor betydning, om det kræftfremkaldende stof falder ind under den ene eller den anden kategori. Der findes stoffer, som både er genotoksiske – dvs. kræftfremkaldende uden tærskel for effekt, og kræftfremkaldende ved andre mekanismer, hvor der anses at være en tærskel. Ved vurdering af denne type stoffer, kræver det en ekspertvurdering at afgøre, om de data der ligger til grund, bedst giver grundlag for at vurdere stoffet som tilhørende den ene eller anden kategori. Der har således i EU været arbejdet på at udvikle

nærmere vejledning i hvordan disse typer stoffer kan vurderes¹⁴.

5.2 Vurdering af kræftfremkaldende effekt

EU, WHO IARC (International Agency for Research on Cancer) og US EPA anvender en række forholdsvis sammenlignelige procedurer/ kriterier ved vurdering af, om et stof skal i kategorien "kræftfremkaldende". Stofferne indplaceres i forskellige underkategorier alt efter dokumentationens omfang, og under hensyntagen til om dokumentationen stammer fra humandata eller dyredata.

Yderligere indgår der i vurderingerne også stillingtagen til virkningsmekanismer, fx om stoffer virker gennem en mutagen/ genotoksisk mekanisme. I EU's klassificeringssystem for kemiske stoffer er der også kriterier for, hvornår et stof skal kategoriseres som "mutagent".

Principperne for inddeling af kræftfremkaldende stoffer i kategorier er mere udførligt beskrevet i Miljøprojekt Nr. 974 (2005) afsnit 3.6.

Ved vurdering af et stofs kræftfremkaldende effekt i forbindelse med risikokarakterisering og beregning af kvalitetskriterier tages der så vidt muligt udgangspunkt i de ovennævnte vurderinger, idet der suppleres med opdateret viden fra litteraturen. Det vurderes om der er dokumentation for at den kræftfremkaldende effekt er en følge af genotoksisk virkning, og om stoffet derfor skal betragtes som værende uden en nedre tærskel for effekt.

Hvis data taler for, at stoffet virker gennem en ikke-genotoksisk mekanisme, anses stoffet for at besidde en tærskelværdi for skadelig effekt. For en række stoffer vil data og viden vedrørende virkningsmekanisme være meget mangelfuld, og det kan være vanskeligt at sondre, om stoffet skal betragtes som værende enten med eller uden tærskelværdi. Sådanne tvivlstilfælde kan bedst håndteres ved at betragte

¹⁴ European Food Safety Authority (2005). Opinion on a Harmonised Approach for Risk Assessment of Compounds Which are both Genotoxic and Carcinogenic.

stoffet som havende en tærskelværdi, og i den forbindelse anvende en øget usikkerhedsfaktor (UF_{III}) for at tage hensyn til usikkerheden om eksistensen af en tærskelværdi.

Der bør således være et vist datagrundlag, der peger hen mod en genotoksisk mekanisme, før stoffet vurderes efter en model uden nedre grænse.

Ved vurderingen af kræftfremkaldende effekt tages stilling til om den er knyttet til bestemte eksponeringsveje, og om disse er relevante i forbindelse med et kvalitetskriterium for stoffet i jord, luft eller drikkevand.

Visse kræftformer kan være forsøgsdyrsspecifikke, og når sådanne kræftfund kan dokumenteres som ikke-relevante i human sammenhæng, tillægges disse fund kun begrænset vægt (se afsnit 3.5).

Ved vurderinger i relation til kvalitetskriterier tages der alene stilling til om stoffet skal betragtes som kræftfremkaldende, og om stoffet ud fra dets virkningsmekanisme skal anses for at have en tærskelværdi eller ej. Der foretages således ikke en mere detaljeret indplacering i forskellige kategorier i forhold til dokumentationens art og omfang, dvs. der inddeles ikke i kategorier for humane og dyreeksperimentelle kræftfremkaldende stoffer.

Et stof, som på baggrund af dokumentationen indplaceres i EU's Carc1 eller Carc 2, i IARC's gruppe 1 eller gruppe 2A/2B, og/eller i US EPA's gruppe A eller B1/B2, vil som udgangspunkt medføre, at stoffet betragtes som kræftfremkaldende, med mindre der er nyere undersøgelser eller velunderbyggede informationer og fortolkninger af data, der taler imod en sådan vurdering.

Tilsvarende gælder stoffer, som er opført på Arbejdstilsynets liste over stoffer, som anses for at være kræftfremkaldende. Det skal dog understreges, at stoffer, som hverken er vurderet af EU, IARC og/eller US EPA eller er indplaceret i en lavere kategori (EU Carc3, IARC gruppe 3 og/eller US EPA gruppe C/D), godt kan blive betragtet som kræftfremkaldende i relation til fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier i jord, luft og drikkevand, hvis der er velunderbyggede data, der taler for det. Det kan for eksempel være i

tilfælde af, at der er publiceret nye undersøgelser siden en eventuel vurdering er foretaget af EU, IARC og/eller US EPA, eller der kan være stor kemisk strukturlighed med andre kendte kræftfremkaldende stoffer. I sidstnævnte tilfælde kan QSAR-modellering indgå som supplerende støtte for vurderingen.

5.3 Beregning af TDI for kræftfremkaldende stoffer uden tærskelværdi

5.3.1 Tolerabelt risikoniveau

TDI-værdien for kræftfremkaldende stoffer uden tærskelværdi fastsættes til en værdi, der repræsenterer et accepteret risikoniveau for udvikling af kræft. Denne værdi har traditionelt været fastsat til en 10^{-6} livstidsrisiko, og vil også med udsendelse af denne vejledning være det ønskede risikoniveau.

Konkret betyder dette, at man med udgangspunkt i human-data eller dyreforsøg, hvor den kræftfremkaldende effekt er påvist, ved hjælp af matematisk modellering estimerer dosis-respons kurvens forløb så langt ned i lav-eksponeringsområdet, at en eksponering svarende til en 10^{-6} livstidsrisiko kan beregnes. TDI er således den daglige gennemsnitseksposering, der ud fra *teoretiske beregninger* svarer til en forøget risiko for cancer på 1 ud af en million mennesker, som er udsat for stoffet gennem en hel livstid.

5.3.2 Metode til beregning af TDI og livstidsrisiko

Der er udviklet forskellige metoder til beregning af, hvor stor en risiko for udvikling af svulster en given eksponering for et genotoksisk kræftfremkaldende stof udgør. For alle metoder gælder, at der anvendes en eller anden form for matematisk ekstrapolation fra dosisniveauer med de kendte eksperimentelle værdier for forekomsten af svulster til de som regel meget lavere dosisniveauer, der svarer til en forekomst hos 1 ud af en million. Metoderne beskriver relationen mellem den daglige eksponering (udtrykt som dosis

eller koncentration) og den sammenhørende sandsynlighed for udvikling af svulster.

Beskrivelse af forskellige metoder og sammenligning mellem disse fremgår af Miljøprojekt Nr. 974 (2005) afsnit 5.3 og 5.4.

Den foretrukne metode til fastsættelse af TDI er T25-metoden, som også anvendes i EU-regi. Den baserer sig ligesom one-hit metoden på lineær ekstrapolation med udgangspunkt i laveste dosisniveau, hvor der optræder signifikant forøget antal svulster¹⁵.

Metoden er en simplificeret lineær metode med udgangspunkt i en beregnet T25-dosis. T25-dosis defineres i denne sammenhæng som den kroniske eksponering (enhed: mg/kg legemsvægt per dag eller mg/m³), som vil give 25% af forsøgsdyrene svulster i et specifikt væv, efter korrektion for den spontane hyppighed, indenfor den standardiserede levetid for den pågældende dyreart. Med udgangspunkt i denne T25-dosis foretages lineær ekstrapolation ved simpel forholdsregning ned til en dosis, der svarer til et tolerabelt risikoniveau.

Metoden og dens konkrete anvendelse i forhold til et tolerabelt 10⁻⁶ livstidsrisikoniveau er nøjere beskrevet i bilag 1.

5.3.3 Anvendelse af risikoestimer angivet i litteraturen

I en række tilfælde vil eksponeringsniveauet svarende til en 10⁻⁶ livstidsrisiko (eller "unit-risk"-estimer) på forhånd være beregnet af ekspertgrupper under fx WHO eller US EPA. For især nyere vurderinger kan det være relevant at anvende disse værdier som ligeværdigt udgangspunkt på

¹⁵ Miljøstyrelsen har tidligere som administrativ praksis anvendt one-hit metoden. Anvendelse af T25-metoden vil i forhold til den medføre lidt højere værdier (skønsmæssigt en faktor 2-4). Denne forskel skal dog ses i et 10⁻⁶ perspektiv, og må anses som meget beskeden, og i praksis uden betydning i forbindelse med det tilstræbte beskyttelsesniveau.

linie med T25-metoden ved beregning af TDI og kvalitetskriterier.

Argumenterne for at vælge et risikoestimat frem for et andet kan dels være rent faglige (fx bero på konkrete virkningsmekanismer) og dels være mere pragmatiske, idet man også bør vurdere nødvendigheden af at foretage selvstændige beregninger af et risikoniveau. For eksempel kan opgaven være meget omfattende for stoffer med stor datarigdom (fx PAH-stoffer), hvor en selvstændig vurdering vil kræve ulige mange resurser og inddragelse af høj faglig ekspertise på området for at kunne leve op til kvaliteten af en international vurdering.

Derfor vil man i konkrete tilfælde kunne basere kvalitetskriterier for kræftfremkaldende stoffer på andre metoder end T25 metoden.

Referencer

Miljøstyrelsen (2005). Miljøprojekt Nr. 974. Principper for sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer med henblik på fastsættelse af kvalitetskriterier for luft, jord og vand.

European Food Safety Authority (2005). Opinion on a Harmonised Approach for Risk Assessment of Compounds Which are both Genotoxic and Carcinogenic.

6 Beregning af kvalitetskriterier for kemikalier

Dette kapitel beskriver hvorledes kvalitetskriterierne for kemikalier i jord, luft og drikkevand kan beregnes med udgangspunkt i førnævnte TDI-værdier.

Første led i beregningen er en vurdering af, om hele TDI-værdien eller kun en brøkdel heraf tildeles til beregning af det konkrete kvalitetskriterium. Dette kan dels være begrundet i eksponeringsmæssige overvejelser - den såkaldte allokering, hvor der tages hensyn til evt. andre kilder, der har betydning for eksponeringen. Eller det kan være begrundet i øvrige forhold, der kan være afgørende for, om der anvendes en reduktionsfaktor, så kun en mindre brøkdel af TDI-værdien anvendes ved beregning af kvalitetskriteriet.

Kapitlet angiver hvilke værdier for medieeksponering der anvendes ved beregning af kvalitetskriterierne. En mere uddybet forklaring på valget af disse værdier er givet i bilag 2.

6.1 Generel metode for beregning af et kvalitetskriterium

Et sundhedsmæssigt baseret kvalitetskriterium for et stof i jord, luft eller drikkevand beregnes ud fra den tolerable daglige indtagelse, ved at dividere TDI-værdien med den daglige eksponering for det relevante medie WHO/ IPCS^{16,17}. Det vil sige, at selve beregningen af kvalitetskriteriet ud fra TDI i princippet er ens for de tre medier, jord, luft og drikkevand

¹⁶ WHO/IPCS (1994). Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria no. 170. International Programme on Chemical Safety.

¹⁷ WHO/IPCS (1999). Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Environmental Health Criteria no. 210. International Programme on Chemical Safety.

og for alle stoffer, uanset om der foreligger tærskelværdi for den kritiske effekt eller ej.

Følgende generelle beregningsmetode kan opstilles:

$$KK_{l,j,v} = \frac{TDI \times V \times f}{E_{l,j,v}} \quad \text{hvor}$$

$KK_{l,j,v}$: kvalitetskriterium for jord, luft eller drikkevand

TDI: angives i mg/ kg legemsvægt/ d

V: legemsvægt i kg

f : allokeringsfaktor, brøkdel af TDI som ud fra eksponeringsfordeling anvendes til eksponering fra jord, luft eller drikkevand

$E_{l,j,v}$: daglig udsættelse/ forbrug af luft (m^3/d), jord (kg/d), eller drikkevand (liter/d).

(Hvis $E_{l,j,v}$ angives i (m^3/kg lgv/ d), (kg/kg lgv/d), eller (liter/kg lgv/d) udgår V i ovenstående formel).

6.1.2 Anvendelse af TDI

For stoffer hvor der ikke anses at være en tærskelværdi for effekt, dvs. de genotoksiske kræftfremkaldende stoffer, anvendes TDI-værdien (sv.t til en 10^{-6} livstidsrisikodosis) direkte til beregning af kvalitetskriteriet.

For andre stoffer, hvor der anses at være en tærskelværdi, indgår efterfølgende overvejelser vedrørende anvendelse af en allokeringsfaktor eller reduktionsfaktor.

Allokering

Allokeringsfaktoren " f " angiver den brøkdel af TDI som tildeles udsættelsen via det enkelte medie. Ofte tildeles mindre end 100% af et kemisk stof til beregning af et kvalitetskriterium, da der for en række kemiske stoffer vil være udsættelse gennem andre medier end det enkelte medie jord, luft og vand. I en række tilfælde vil bidrag gennem forurening af fødevarer eller gennem påvirkning fra indeklimaet udgøre hovedkilden for en persons udsættelse, og vil dermed "lægge beslag på" en betydelig del af TDI-værdien, hvorfor der kun tildeles en mindre andel til kvalitetskriteriet.

I de tilfælde hvor bidrag fra andre medier ikke forventes, fastsættes kvalitetskriterierne som udgangspunkt ved, at hele TDI allokeres til det pågældende medie. Når det vurderes, at der foreligger øvrige betydende kilder allokeres som udgangspunkt 10% af TDI til det pågældende medie, med mindre der er konkret viden om øvrige kilders bidrag, der siger noget andet. For visse stoffer, hvor langt de største bidrag kommer fra øvrige kilder, kan der således allokeres helt ned til kun 1% af TDI (dette er for eksempel gjort for visse plastblødgørere i forbindelse med et kvalitetskriterium for drikkevand).

Reduktionsfaktor

I særlige tilfælde kan andre forhold end de rent eksponeringsmæssige betragtninger medføre, at der anvendes en reduktionsfaktor, således at der kun anvendes en vis brøkdel af TDI til beregning af kvalitetskriteriet. En sådan faktor kan efter individuel vurdering komme på tale fx :

- ved særligt kritiske forhold som persistens og bioakkumulering af stoffet,
- i tilfælde, hvor kvalitetskriteriet er udarbejdet ud fra et enkelt stofs effekter, men hvor stoffet repræsenterer en hel stofgruppe, og hvor eksponeringen typisk vil være karakteriseret ved en blandingseksponering med denne stofgruppe,
- i tilfælde hvor der samtidig kan optræde eksponering fra flere stoffer, og hvor der er formodning om, at der ved de relevante niveauer vil kunne optræde kombinationseffekter (fx samvirkende effekter) fra denne blandings-eksponering.

6.1.3 Eksponeringsbetragtninger

Målet for eksponeringen i nævneren i brøken til kvalitetskriterie-beregningen baseres på standardbetragtninger for daglig udsættelse.

I afsnit 6 i Miljøprojekt Nr. 974 (2005) er der foretaget en opdateret gennemgang af viden om befolkningens udsættelse for jord, luft og vand, samt angivet hvilke standardbe-

tragtninger der anvendes inden for WHO, US EPA og i EU.

Ud fra hensigten om specifikt at tage hensyn til børns eksponering er der foretaget en revision af den hidtidige praksis. Grundlaget for den reviderede praksis er anført i bilag 2.

6.2 Beregning af luftkvalitetskriteriet

Følgende fremgangsmåde anvendes til beregning af luftkvalitetskriteriet (KK_{luft}), når TDI for de(n) kritiske effekt(er) er fra studier hvor stoffet er givet via munden og angivet i enheden mg/kg legemsvægt/dag:

$$KK_{\text{luft}} = \frac{\text{TDI} \times f}{E_{\text{luft}}} \quad \text{hvor}$$

TDI: tolerabel daglig indtagelse (mg/ kg lgv/d)

f : brøkdelen af TDI, der allokeres til udeluften

E_{luft} : eksponering luft, standardværdi for dagligt indåndingsvolumen: 0,5 m³/kg lgv/d for 1-5 årige børn.

Følgende fremgangsmåde anvendes, når (nul)effektniveauer NO(A)EL eller LO(A)EL) for de(n) kritiske effekt(er) er fra studier hvor stoffet er inhaleret og angivet som en koncentration i enheden mg/m³:

$$KK_{\text{luft}} = \text{TK} \times f$$

f : allokeringfaktor

TK: tolerabel koncentration

$$\text{hvor TK} = \frac{\text{NO(A)EC eller LO(A)EC}}{UF_I \times UF_{II} \times UF_{III}}$$

For de fleste typer af systemiske effekter anses det at være den samlede dosis og ikke stoffets koncentration i luften, der er af betydning for udvikling af disse effekter. Ved fastsæt-

telse af luftkvalitetskriteriet i disse tilfælde foretages en omregning af det fastlagte (nul)effektniveau til et gennemsnitligt døgnniveau (kontinuert eksponering) ud fra de i studiets aktuelle eksponeringsbetingelser. Det vil sige, at der kompenseres for, at eksponeringen ikke har foregået i alle døgnetimer over en fuld uge. Hvis eksponeringen for eksempel er foretaget 6 timer per dag i 5 dage per uge, korrigeres der med en faktor $6/24$ til kontinuert eksponering gennem et helt døgn og en faktor $5/7$ til kontinuert eksponering gennem hele ugen.

For visse lokale effekter (effekter, der optræder lokalt i luftvejene samt direkte effekter på hud og øjne) anses det sædvanligvis at være stoffets koncentration i luften og ikke den samlede dosis som sådan, der er af betydning for udvikling af disse effekter. For sådanne stoffer kan omregning til en kontinuert eksponering sædvanligvis udelades fra en konkret vurdering.

Lugt

Nogle kemiske stoffer har en meget kraftig lugt, og hensynet til lugt ved fastsættelse af luftkvalitetskriteriet vil for mange stoffer (fx en række organiske opløsningsmidler) medføre lavere luftkvalitetskriterium end det sundhedsbaserede luftkvalitetskriterium, idet luftkvalitetskriteriet fastsættes til $1/3$ af 50 %-lugtgrænsen.

Lugtgrænsen for et kemisk stof er generelt defineret som den koncentration i luften, hvor 50 % af et lugtpanel (kontrolleret laboratorieforsøg med bestemmelse af lugtgrænse med frivillige forsøgspersoner) kan registrere lugten.

Som et luftkvalitetskriterium vurderes en sådan 50 % lugtgrænse at kunne medføre gener hos en ikke uvæsentligt del af befolkningen.

I en analyse af en række laboratoriedata, hvor lugtgrænsen er blevet bestemt for kemiske stoffer, viser det sig, at dosisrespons sammenhængen generelt er ret stejl for et lugtpanel (DK-Teknik 2001). For personer, med intakt lugtesans (svarende til personer, der indgår i et lugtpanel), er der ge-

nerelt en forholdsvis lille spredning m.h.t. hvornår en lugt kan opfattes. Ud fra disse data vurderes, at ved et niveau på 1/3 af lugtgrænsen vil maksimalt 1-5% af befolkningen under optimale betingelser kunne fornemme lugt.

Lugtgrænser, der er angivet i litteraturen, kan variere voldsomt (flere størrelsesordner). Dette skyldes, at metoder til bestemmelse af lugtgrænser kan variere meget, alt efter hvor og hvornår de er blevet foretaget, samt at der kan være foretaget undersøgelser af forskellige stoffkvaliteter, hvor stofferne ikke er entydigt definerede.

Medmindre lugtgrænsen er bestemt ud fra nye og meget velbeskrevne metoder, hvor kvalitet og pålidelighed af undersøgelsen kan vurderes, anbefales det at fastsætte luftkvalitetskriterier på baggrund af lugt fra bestemmelse af lugtgrænse foretaget af et akkrediteret laboratorium.

6.3 Beregning af jordkvalitetskriteriet

Følgende fremgangsmåde anvendes ved beregning af jordkvalitetskriteriet, når de(n) kritiske effekt(er) er en følge af gentagen udsættelse:

$$KK_{\text{jord}} = \frac{TDI \times V \times f}{E_{\text{I,jord}} \text{ (eller } E_{\text{H,jord}})} \quad \text{hvor}$$

f : procentdel af TDI, der allokeres til indtagelse af jord

V : legemsvægt, 1-3 årigt barn: 13 kg

$E_{\text{I,jord}}$: daglig eksponering (indtagelse) for jord, standardværdi:

- 1) 0,0002 kg/d (sv.t. 95-percentilgrænsen) i tilfælde hvor hele TDI-værdien eller hovedparten af denne anvendes til beregning af kvalitetskriteriet
- 2) 0,0001 kg/d (sv.t. medianudsættelse) i tilfælde hvor TDI er en 10^{-6} livstidsrisikodosis for et kræftfremkaldende stof, eller i tilfælde, hvor der anvendes en mindre del af TDI til jordkvalitetskriteriet

$E_{\text{H,jord}}$: daglig eksponering (hudkontakt) for jord, standardværdi: 0,001 kg/d for barn.

$E_{H,jord}$ anvendes i forbindelse med særligt hudgennemtrængelige stoffer, hvor systemisk bidrag fra hudoptag summeres med det orale bidrag. $E_{H,jord}$ anvendes separat hvis den kritiske effekt er relateret til den direkte hudpåvirkning af forureningskomponenten.

Følgende fremgangsmåde anvendes ved beregning af jordkvalitetskriteriet, når den kritiske effekt er akut toksicitet:

$$KK_{jord} = \frac{TD \times V}{E_{I,jord} \text{ (eller } E_{H,jord})} \quad \text{hvor}$$

TD: tolerabel enkeltdosis

$$\text{hvor } TD = \frac{NO(A)EL_{akut} \text{ eller } LO(A)EL_{akut}}{UF_I \times UF_{II} \times UF_{III}}$$

V: legemsvægt, 1-3 årigt barn: 13 kg

E_I : maksimum enkeltindtag af jord (0,010 kg)

E_H : maksimal hudkontakt med jord (0,010 kg) (Anvendes for særligt hudgennemtrængende stoffer).

Ved beregning bør data for optagelse fra mave-tarmkanalen (biotilgængelighed¹⁸) så vidt muligt inkluderes, idet de forurenende stoffer i visse tilfælde kan binde sig kraftigt til jordpartikler og derved medføre en reduceret biotilgængelighed. Hvis data ikke foreligger, regnes med samme biotilgængelighed, som i de forsøg, der ligger til grund for TDI-beregningen (dette kan typisk være forsøg, hvor teststoffet er opblandet i foderet eller i drikkevandet).

¹⁸ "Biotilgængelighed" refererer i denne sammenhæng til det engelske "bioaccessibility". Bioaccessibility beskriver den pool af stoffet, som jorden kan frigive, og den indeholder således også let bundne former.

Lugt, udseende

Ud over rent sundhedsmæssige aspekter tages der ved fastsættelse af jordkvalitetskriteriet hensyn til, at jorden ikke må lugte eller syne forurenet. Det vil sige, at jorden ikke ved inspektion må afgive lugt fra forureningen eller se forurenet ud (klumper af stof(fer) eller misfarvning. Der foreligger ikke nøjere retningslinier for en sådan subjektiv vurdering. Med hensyn til lugt i forbindelse med afdampning henvises til Miljøprojekt Nr. 974 (2005) afsnit 7.4.3, der beskriver anvendelsen af luftkvalitetskriteriet i forbindelse med afdampning af forurenende stoffer fra jord.

6.4 Beregning af drikkevandskvalitetskriteriet

Følgende fremgangsmåde anvendes ved beregning af drikkevandskvalitetskriteriet:

$$KK_{\text{drikkevand}} = \frac{\text{TDI} \times f}{E_{\text{drikkevand}}} \quad \text{hvor}$$

TDI: tolerabelt dagligt indtagelse (mg/ kg lgv/d)

f : er den procentdel af TDI, der allokeres til indtagelse af drikkevand

$E_{\text{drikkevand}}$: daglig eksponering for drikkevand, standardværdi:

- 1) 0,08 liter/ kg lgv/d (sv.t. 95-percentilen) for 1-10 årige børn. Anvendes i forbindelse med akutvirkende stoffer eller når hovedparten af TDI-værdien benyttes til beregning af drikkevandskvalitetskriteriet.
- 2) 0,03 liter/ kg lgv/d (sv.t. medianværdi for 1-10 årige børn) i tilfælde hvor TDI er en 10^{-6} livstidsrisikodosis for et kræftfremkaldende stof, eller i tilfælde hvor kun en mindre andel af TDI-værdien benyttes til beregning af drikkevandskvalitetskriteriet.

Kemiske stoffer, der er særligt hudoptagelige, vil kunne optages i en ikke uvæsentlig mængde i forbindelse med badning, og stoffer, der let fordamper (for eksempel mange opløsningsmidler), kan især ved brusebadning indåndes som dampe/aerosoler. Omfanget af disse eksponeringsformer via brusebadning og karbadning afhænger af, hvor le-toptageligt stoffet er gennem huden, og i hvor stor udstrækning stoffet frigives ved fordampning fra vandet. Der bør derfor i konkrete tilfælde (stoffer med høj hudgennemtrængelighed og stoffer med høj flygtighed fra vandfasen), tages højde for disse bidrag ved fastsættelse af drikkevandskvalitetskriteriet, således at den samlede optagelse via drikkevand og badevand ikke overskrider den del af TDI, som er allokeret til drikkevand.

Der er ikke opstillet konkrete modeller for beregningen af sådanne bidrag, hvorfor bidragene må vurderes fra sag til sag under inddragelse af de data og de vurderinger, der er foretaget for det konkrete stof.

Lugt, smag, udseende

Drikkevandet må ikke lugte, smage eller syne forurenede og smag, lugt og udseende af drikkevandet har en væsentlig betydning, også selv om det ikke udgør en sundhedsfare i relation til indtagelse af drikkevand.

Det vil i nogle tilfælde være lugt, smag, eller udseende, og ikke stoffets sundhedsmæssige effekter, der er bestemmende for værdien af drikkevandskvalitetskriteriet.

Lugt- og smagsgrænser, der findes opgivet i litteraturen, kan variere voldsomt selv om de forskellige undersøgelser er udført med samme stof. Dette skyldes, at metoder kan variere meget alt efter hvor, og hvornår de er blevet foretaget.

Medmindre lugt- og smagsgrænsen er bestemt ud fra nye og meget velbeskrevne metoder, hvor kvalitet og pålidelighed af undersøgelsen kan vurderes, anbefales det, at fastsættelse af drikkevandskvalitetskriterier på baggrund af lugt og smag foretages ud fra bestemmelse af lugt- og smagsgrænse foretaget af et akkrediteret laboratorium.

Udgangspunktet for fastsættelse af et lugt- og smagsbaseret kvalitetskriterium bør være et nul-effekt-niveau (NOEL) i testpanelet, dvs. den koncentration hvor testpanelet som helhed ikke kan lugte eller smage stoffet.

Ofte angives lugt- og smagsgrænser i vand på tilsvarende måde som lugtgrænse i luft, dvs. det niveau, hvor 50 % af et testpanelet kan lugte/smage stoffet. Angives således lugtgrænsen i den tilgængelige litteratur som 50 %-grænsen ganges denne værdi med 1/3 (som beskrevet under luftkvalitetskriteriet), idet anvendelse af en sådan faktor skønnes at sikre, at kun en mindre andel af befolkningen vil kunne fornemme stoffet ved dette niveau.

Referencer

DK-Teknik (2001). Vurdering af lugttærskelværdier. Rapport udarbejdet for Miljøstyrelsen.

Miljøstyrelsen (2005). Miljøprojekt Nr. 974. Principper for sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer med henblik på fastsættelse af kvalitetskriterier for luft, jord og vand.

Bilag 1

Kvantitativ vurdering ved benyttelse af T25 ekstrapolationsmetoden.

Anbefaling af T25-metoden

Der er udviklet forskellige metoder til beregning af, hvor stor en risiko for udvikling af svulster en given eksponering for et genotoksisk kræftfremkaldende stof udgør. Ens for dem alle er at der anvendes en form for statistisk ekstrapolation fra dosisniveauer med kendte eksperimentelle værdier til de som regel meget lavere dosisniveauer, der oftest er relevante i relation til den generelle befolknings eksponering for kemiske stoffer i miljøet. Metoderne beskriver relationen mellem den administrerede daglige dosis (eller koncentration) og den resulterende hyppighed af svulster.

Som anført i afsnit 5.3.2. anbefales det at anvende T25-ekstrapolering som beskrevet i en baggrundsrapport udarbejdet af en arbejdsgruppe i forbindelse med EU's risikovurderingsarbejde (EU-Commission 1999).

T25-metoden er blevet evalueret ved at sammenligne resultater opnået ved denne metode med resultater opnået ved anvendelse af US EPA's LMS-metode (Linearised Multistage Model) og ved LED₁₀ metoden, hvor der foretages lineær ekstrapolation ned i lavdosisområdet ud fra en benchmark-dosis på 10 % effektniveau (se afsnittene 5.3.2-4 i Miljøprojekt Nr. 974 (2005)). Ved gennemgang af resultaterne for lavdosis-estimerne vurderede man at de er sammenlignelige.

Ved sammenligning af one-hit metoden og T25-metoden vurderes de at medføre sammenlignelige værdier, idet udgangspunktet for begge vurderingerne i princippet er at anvende laveste dosis med signifikant respons, og herfra

foretage lineær ekstrapolation ned i lavdosisområdet. I T25-metoden divideres med en skaleringsfaktor fra dyr til menneske opløftet i $\frac{1}{4}$ (sv.t. skalering i forhold til stofskiftet), mens tilsvarende skaleringsfaktor i one-hit metoden er opløftet til $\frac{1}{3}$ (sv.t. skalering i forhold til overfladeareal). Dette forhold alene vil maksimalt bevirke en forskel på de to metoder på ca. en faktor 2.

Anvendelse af T25-metoden

T25 defineres som den kroniske dosis (enhed: mg/kg legemsvægt per dag), som vil give 25 % af forsøgsdyrene svulster i et specifikt væv, efter korrektion for den spontane hyppighed, inden for den standardiserede levetid af den pågældende art.

T25 beregnes med udgangspunkt i et langtidscancerstudie, hvor den laveste dosis, der giver en signifikant forøgelse af forsøgsdyr med svulster i et specifikt væv, som udgangspunkt anvendes ved beregningen af T25. Forekomsten af ondartede og godartede svulster sammenlægges, når de godartede svulster må mistænkes for at kunne udvikles til ondartede. Hvis der er en højere hyppighed ved en højere dosis, der giver en lavere T25, anvendes sidstnævnte, med mindre der er særlige begrundelser for ikke at tage udgangspunkt i denne. Hvis der er flere datasæt, beregnes T25 for det mest relevante datasæt. Hvis forskellige datasæt giver T25-værdier, som ligger inden for et relativt snævert interval, anvendes gennemsnittet af disse T25-værdier. Hvis sidstnævnte procedure ikke anvendes, skal rationale for anvendelse af en anden procedure begrundes nøje.

Beregning af T25 foretages ved at gange dosis D (mg/kg lgv/dag), hvor signifikant forøget antal svulster forekommer med faktoren $0,25/p$, hvor p er den aktuelle hyppighed af svulster: $T25 = D \times 0,25/p$.

Ud fra denne T25 foretages lineær ekstrapolation ned i lavdosisområdet, idet dosis svarende til et givent risikoniveau beregnes ved simpel forholdsregning. En gennemsnitlig daglig dosis svarende til en øget livstidsrisiko på 10^{-6} kan således beregnes på følgende måde:

$$\text{Dosis}_{(10^{-6} \text{ livstidsrisiko})} = 10^{-6} / 0,25 \times \text{T25-dosis}$$

Imidlertid indgår der i beregningerne også dosiskorrektion med baggrund i en skaleringsfaktor mellem dyr og mennesker, og en faktor som angiver andelen af dyrenes levetid, hvor eksponeringen har fundet sted.

Konkret kan TDI svarende til en 10^{-6} livstidsrisiko beregnes ud fra følgende formel, når T25 er beregnet ud fra forsøg med oral eller dermal eksponering hos dyr:

$$\text{TDI} = \frac{I_t \times [L_e / L]^2 \times [(T25 \times I_e) / L_e]}{0,25 \times [W_h / W_a]^{0,25}}$$

- I_t : Den tolerable livstidsrisiko (10^{-6}).
- L_e : Den aktuelle levetid for dyrene.
- L : Den teoretiske gennemsnitslængde af levetiden for dyrene.
- $T25$: Beregnet daglig dosis (mg/kg legemsvægt per dag), der medfører en 25% forøget forekomst af tumorer hos forsøgsdyrene.
- I_e : Eksponeringstid.
- $[W_h / W_a]^{0,25}$: Dosiskorrektion på basis af stofskifte hvor
- W_h : Menneskets vægt i kg (sættes oftest til 70 kg).
- W_a : Gennemsnitsvægt af det pågældende forsøgsdyr (kg).

L, L_e, I_e :

Hvis eksponeringsvarigheden er kortere end standardlevetiden for den pågældende art, eller hvis studiet afsluttes inden standardlevetiden, foretages dosiskorrektion, som beskrevet i den anførte formel. Standardlevetiden for mus, rotter og hamstre sættes med mindre andet er angivet for den specifikke stamme til 24 måneder.

Dosis (T25)

Når konkrete data ikke specifikt angiver dyrenes legemsvægt, og dosis i mg/kg lgv/d i forbindelse med dosering gennem foder eller drikkevand, anvendes følgende værdier i beregningen:

Dyreart	Legemsvægt (kg)	Indtagelse af foder (g/kg/dag)	Indtagelse af drikkevand (ml/kg/dag)
Rotte	0,10 (ung) 0,40 (ældre)	100 50	75
Mus	0,020	150	-
Marsvin	0,75	40	-
Kanin	2,0	30	-
Hund	10,0	25	-
Abe	5,0	50	-

$$(W_h/W_a)^{0,25}$$

Er stoffet givet oralt eller dermalt, foretages der en dosis-korrektion for forskelle i kropsstørrelse mellem dyr og mennesker ved at omregne T25 til den tilsvarende humane dosis i mg/kg lgv./dag ved allometrisk skalering på basis af stofskiftet (afsnit 4.4.1.2). Denne skalering opnås ved at dividere T25-dosis med faktoren $(W_h/W_a)^{0,25}$

Ved beregning ud fra inhalationsundersøgelse beregnes den tolerable indåndingskoncentration TC ved anvendelse af formlen:

$$TC = \frac{I_t \times [L_e / L]^2 \times [(T25 \times l_e) / L_e]}{0,25}$$

- I_t : Den tolerable livstidsrisiko (10^{-6}).
 L_e : Den aktuelle levetid for dyrene.
 L : Den teoretiske gennemsnitslængde af levetiden for dyrene.
 $T25$: Beregnet daglig dosis (mg/m^3 i indåndingsluften), der medfører en 25% forøget forekomst af tumorer hos forsøgsdyrene.
 l_e : Eksponeringstid.

Ved indsættelse af T25 anvendes koncentration i indåndingsluften og der foretages sædvanligvis omregning til en gennemsnitligt indåndingskoncentration, hvis forsøget ikke er udført med kontinuerlig eksponering. Dette gøres ved at korrigere for antal timer pr. dag og antal dage pr. uge hvor eksponeringen har fundet sted.

Referencer

EU-Commission (1999). Guidelines for quantitative risk characterisation of non-threshold carcinogens in the framework of Existing Chemicals following Council Regulation (EEC)

793/93. Commission working Group on the Technical Meetings for Risk Assessment for Existing Substances. Document NO_NL/01/99_Rev.1

Bilag 2

Baggrund for anvendte eksponeringsværdier ved beregning af kvalitetskriterier

I denne vejledning ændres praksis med hensyn til de eksponeringsværdier, der anvendes ved beregning af kvalitetskriterierne for kemikalier.

Tidligere har man i forbindelse med beregning af jordkvalitetskriterier som udgangspunkt antaget, at et barn dagligt indtager 0,2 g jord/d (0,0002 kg/d), mens man ved beregning af luftkvalitetskriterier har anvendt et scenarie, hvor en voksen person dagligt indånder 20 m³ luft. Ved beregning af kvalitetskriterier for kemikalier i drikkevand har udgangspunktet været et dagligt indtag på 2 liter vand for en voksen.

Børn

Beskyttelse af børn er de senere år i stigende grad kommet i fokus, og det har i den forbindelse været debateret i hvilken udstrækning kvalitetskriterier beregnet ud fra voksnes udsættelse i tilstrækkeligt omfang beskytter børn, da børn i forhold til deres legemsvægt generelt indtager/ indånder en større mængde drikkevand/ luft.

I miljøprojekt nr. 589 "Children and the unborn child – exposure and susceptibility to chemical substances-" fra 2001, blev der foretaget en detaljeret gennemgang af børns særlige følsomhed og udsættelsesmønstre i forbindelse med miljøforureninger og kemiske stoffer. I miljøprojektet konkluderes, at der ved fremtidig fastsættelse af kvalitetskriterier for kemikalier bør tages udgangspunkt i eksponeringsværdier for børn, for at opnå at børn er fuldt omfattet af det beskyttelsesniveau, kvalitetskriteriet repræsenterer. Denne vejledning indarbejder således ønsket om, at principperne for fastsættelse af kvalitetskriterier tager hensyn til børns særlige udsættelse.

Børns udsættelse vil således være udgangspunktet for de fremtidige standardværdier for eksponering i forbindelse med jord, luft og drikkevand.

Standardværdien for børns legemsvægt vil i fremtiden være 13 kg.

Særligt udsatte undergrupper

Almindelig biologisk variation og forskellige former for adfærd vil betyde, at nogle grupper vil være mere udsatte end andre for en given påvirkning via miljøet. Der er således også med denne vejledning taget stilling til, i hvilken udstrækning kvalitetskriterier/grænseværdier for kemikalier skal tage hensyn til de mere udsatte grupper i befolkningen.

Når kvalitetskriterier for kemikalier beregnes ved at anvende eksponeringsværdier, der svarer til befolkningsvægtede gennemsnitsværdier eller medianværdier, betyder dette, at ca. halvdelen af den befolkning, som kvalitetskriteriet skal søge at beskytte, vil kunne blive udsat for *større* eksponering end udgangspunktet for beregningen (fx en TDI-værdi). Hvis sigtet med et kvalitetskriterium er, at størstedelen af befolkningen skal være omfattet af det ønskede beskyttelsesniveau, vil det således være nødvendigt at anvende en øvre fraktilværdi for befolkningens udsættelse.

Det skal nævnes, at de standardværdier der hidtil har været anvendt for børn (jord) og voksne (luft og drikkevand) jf. beskrivelsen af eksponeringsværdier, svarer til sådanne øvre percentilgrænser.

Kvalitetskriterier for kemikalier skal fortsat sigte mod at beskytte flertallet af befolkningen, dvs. også de mere udsatte undergrupper. I de tilfælde hvor befolkningsfordelingen af eksponeringerne kendes, vil valg af øvre eksponeringsværdier typisk kunne foretages ved at tage udgangspunkt i værdier svarende til 90- eller 95-percentilerne.

For at sikre særligt udsatte grupper anvendes følgende principper :

a) I situationer, hvor man ved beregning af kvalitetskriteriet har tildelt hele TDI-værdien, hovedparten eller der er eksakt

viden om størrelsen af udsættelsen via det aktuelle medie, vil det være nødvendigt at anvende øvre percentilgrænser for eksponering. Herved sikres at kun en mindre andel af befolkningen vil blive eksponeret over TDI-niveau.

b) I andre tilfælde, hvor der anvendes en reduceret TDI-værdi som følge af anvendelse af en allokeringsfaktor (evt. en særlig reduktionsfaktor), anvendes derimod medianværdier for udsættelse med mediet. Dette forhold begrundes med, at anvendelse af en allokeringsfaktor eller reduktionsfaktor sædvanligvis betyder anvendelse af runde værdier (10 % eller 1% af TDI), som ofte vil være på "den sikre side". I sådanne tilfælde, hvor der i forvejen er indbygget en øget grad af sikkerhed, vil det ikke være påkrævet også at anvende en øvre percentilværdi for eksponering. Anvendelse af en medianværdi vurderes her, at kunne opfylde målet om at beskytte størstedelen af befolkningen.

c) For kræftremkaldende stoffer uden tærskelværdi for effekt foretages som tidligere nævnt ingen allokering af TDI. I disse tilfælde anvendes medianværdier for eksponering ved beregning af kvalitetskriteriet, idet TDI-værdien repræsenterer en daglig dosis for en befolkningsvægtet gennemsnitlig livstidsrisikoforøgelse (en ekstrarisiko på 1 ud af 1 million udsatte over livstid), hvorfor en gennemsnits-/medianværdi for befolkningens udsættelse må være udgangspunktet.

Luft, daglig standardeksposering

I forbindelse med valg af standardeksposering for luft tages der udgangspunkt i afsnit 6.1.1 i Miljøprojekt Nr. 974 (2005). I dette afsnit vurderes US EPA's eksponeringsvurderinger at udgøre det bedste grundlag. I EU's risikovurderingprogram for kemiske stoffer henvises ligeledes til de amerikanske værdier.

Uddrag af tabel 6.1.1

Alder	Legemsvægt (kg)	V _R – gennemsnit (m ³ /dag)	V _R – inaktiv ^a (m ³ /dag)	V _R - aktiv (m ³ /dag)
Børn:				
Under 1 år	7.6	4.5	2.35	6.35
1 – 2 år	13	6.8	4.16	9.15

3 – 5 år	18	8.3	4.98	10.96
6 – 8 år	26	10	5.95	13.09

V_R = Respirations Volumen som henholdsvis gennemsnit, inaktivitet og aktivitet.

Værdierne er alders- og kønsopdelte, men angivelserne omfatter ikke spredningen (fordelingen) i de enkelte aldersgrupper. Det er således ikke ud fra de forliggende data muligt at aflæse en 90- eller 95 percentilværdi for eksponeringen af de forskellige aldersgrupper.

Som ovenfor nævnt vil der ved fastsættelsen af luftkvalitetskriterier blive taget hensyn til eksponeringen af børn.

Fra tabellen ses, at børn under 1 år i gennemsnit over et døgn indånder $4,5 \text{ m}^3$ svarende til $0,59 \text{ m}^3/\text{kg}$ lgv/dag, mens børn i aldersgruppen 1-2 år og 3-5 år indånder henholdsvis $6,8 \text{ m}^3$ og $8,3 \text{ m}^3$ (svarende til henholdsvis $0,52$ og $0,46 \text{ m}^3/\text{kg}$ lgv/dag). Især de 1-5 årige må anses at være udeaktive.

På denne baggrund vil der ved beregning af luftkvalitetskriterier fremover blive anvendt en standardværdi for 1-5 årige børn på $0,5 \text{ m}^3$ luft/ kg lgv.

Til sammenligning kan nævnes at luftkvalitetskriteriet hidtil er blevet beregnet ud fra et dagligt indåndingsvolumen på $0,3 \text{ m}^3/\text{kg}$ lgv., idet udgangspunktet her var en voksen person (70 kg), der dagligt indåndede 20 m^3 luft.

Jord, daglig standardeksposering

Miljøprojekt Nr. 974 (2005) sammenfatter i afsnit 6.1.2 den seneste viden med hensyn til børns udsættelse for jord samt anfører forskellige organisationers vurdering.

Ud fra en sammenfattende vurdering kan følgende eksponeringsværdier for børn opstilles:

Eksponeringsvej	Eksponeringsværdi
Oralt, maksimum enkeltindtag	10 g

Oralt, dagligt gennemsnit	0,1 g/d
Oralt, 95-percentil	0,2 g/d
Hudkontakt, dagligt gennemsnit	1 g/d
Hudkontakt, maksimum	10 g/d

For børns indtag gennem munden fastsættes jordkvalitetskriteriet for akut toksiske stoffer ud fra et enkeltindtag på 10 g jord.

I tilfælde, hvor hele TDI eller hovedparten af TDI anvendes til beregning af jordkvalitetskriteriet, tages der specifikt hensyn til særligt udsatte børn, idet der ved beregning af jordkvalitetskriteriet tages udgangspunkt i 95-percentilen for udsættelse dvs. 0,2 g jord/d for herved at minimere risikoen for at overskride TDI-værdien.

I andre tilfælde, hvor der kun anvendes en mindre del af TDI-værdien til jordkvalitetskriteriet, anvendes ved beregningen af jordkvalitetskriteriet 0,1 g jord/d som et gennemsnitligt standardindtag.

For kræftfremkaldende stoffer, hvor TDI svarer til en gennemsnitlig 10^{-6} livstidsrisikodosis blandt børn, anvendes 0,1 g jord/dag som udgangspunkt for beregning af jordkvalitetskriteriet.

Drikkevand, daglig standardeksposering

I Miljøprojekt Nr. 974 (2005) i afsnit 6.1.3 gennemgås viden om forskellige aldersgruppers indtagelse af drikkevand, idet indtagelse både opgives for forskellige aldersgrupper og fordelingen inden for disse (gennemsnitsværdier og 90-/95 percentiler). Beskrivelse i baggrundsrapporten omfatter vurdering og anbefalingerne fra US EPA's Exposure Factors Handbook.

Baggrundsrapporten henviser i forbindelse med børns indtag af drikkevand til tabel 6.1.3 D, der angiver US EPA's anbefalede værdier:

Alder	Gennemsnit (mean)	50 Percentil	90 Percentil	95 percentil
-------	-------------------	--------------	--------------	--------------

Under 1 år	0,30 liter/dag 44 ml/kg/dag	0,24 liter/dag 35 ml/kg/dag	0,65 liter/dag 102 ml/kg/dag	0,76 liter/dag 127 ml/kg/dag
Under 3 år	0,61 liter/dag		1,5 liter/dag	
3 – 5 år	0,87 liter/dag		1,5 liter/dag	
1 – 10 år	0,74 liter/dag 35 ml/kg/dag	0,66 liter/dag 31 ml/kg/dag	1,3 liter/dag 64 ml/kg/dag	1,5 liter/dag 79,4 ml/kg/dag

For spædbørn angives medianindtaget at være 35 ml/ kg lgv/d mens 95-percentilen angives at være på 127 ml/ kg lgv/d. For børn i aldersgruppen 1-10 år anføres tilsvarende en medianværdi på 31 ml/kg lgv./d og en 95-percentil på 79,4 ml/kg lgv./d.

Som standardværdi vurderes det mest relevant at anvende værdien for 1-10 årige børn, idet evt. forskelle i vaner m.h.t. amning i USA og Danmark kan have stor indflydelse på drikkevandsindtagelse for spædbørn. Endelig dækker TDI-begrebet alene moderens direkte eksponering og derved barnets indirekte udsættelse gennem modermælken, og TDI er således ikke formelt set beregnet til at dække spædbarnets direkte udsættelse. Gennemsnitligt er indtagene dog direkte sammenlignelige.

Ved beregning af drikkevandskvalitetskriteriet, hvor der ved en given forureningskomponent er foretaget en allokering på 100 % eller hovedparten af TDI til drikkevandet, eller i situationer hvor den kritiske effekt er en akut toksisk effekt, anvendes 95-percentilværdien for 1-10 årige børns indtag, dvs. et dagligt indtag på 0,08 liter/ kg lgv/d. I disse situationer, vil drikkevandskvalitetskriteriet således også omfatte spædbørns direkte udsættelse, idet dette også afspejler indtaget for børn under 1 år, som har en høj direkte udsættelse.

Ved beregning i andre situationer, hvor der er foretaget en allokering på en mindre del af TDI til drikkevandskvalitetskriteriet (eller der er anvendt en reduktionsfaktor) anvendes medianværdien for 1-10-åriges forbrug af drikkevand sv.t. 0,03 liter/ kg lgv/d. Allokeringen vil også betyde at spædbørns direkte udsættelse er omfattet af kvalitetskriteriet.

For kræftfremkaldende stoffer, hvor TDI svarer til en gennemsnitlig 10^{-6} livstidsrisikodosis blandt børn, anvendes

0,03 liter/ kg lgv/d som udgangspunkt for beregning af drikkevandskvalitetskriteriet.

Bilag 3

Anvendte forkortelser

BMD – BenchMark Dosis
D – dag
ED – Eksponerings Dosis
EEC – European Economic Community
EU – Europæiske Union
GLP – Good Laboratory Practice
IARC – International Agency for Research on Cancer
IPCS – International Programme on Chemical Safety
KK – kvalitetskriterie
LED – Linear Ekstrapolations Dosis
Lgv – legemsvægt
LMS – Linear Multistage Model
LOAEL – Lowest Observed Adverse Effect Level
LOEL – Lowest Observed Effect Level
NOAEL – No Observed Adverse Effect Level
NOEL – No Observed Effect Level
OECD – Organisation for Economic Cooperation and Development
PAH – Poly Aromatiske Hydrocarbon
QSAR – Quantitative Structure Activity Relationships
TDI – Tolerabel Daglig Indtag (Tolerabel Daglig Ekspone-
ring, el. Tolerabel Daglig Dosis)
TK – Tolerabel Koncentration
UF – Usikkerheds Faktor
US EPA – United States Environmental Protection Agency
 V_R – indåndingsvolumen
WHO – World Health Organisation
W – Kropsvægt