



---

# FFI-RAPPORT

---

20/02732

## Vurdering av nye og gamle probitfunksjoner for innånding av akutt giftige stoffer

Øyvind Albert Voie  
Jorunn Aaneby



# **Vurdering av nye og gamle probitfunksjoner for innånding av akutt giftige stoffer**

Øyvind Albert Voie  
Jorunn Aaneby

---

---

## **Emneord**

Dødelighet  
Farlige stoffer  
Risikoanalyse

## **FFI-rapport**

20/02732

## **Prosjektnummer**

553601

## **Elektronisk ISBN**

978-82-464-3302-8

## **Engelsk tittel**

Assessment of new and old probit functions for inhalation of acute toxic substances

## **Godkjenner**

Janet Martha Blatny, *forskningsdirektør*

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskreven signatur.*

## **Opphavsrett**

© Forsvarets forskningsinstitutt (FFI). Publikasjonen kan siteres fritt med kildehenvisning.

---

---

## Sammen drag

Probitfunksjoner benyttes som en del av en kvantitativ risikoanalyse (QRA) av farlige hendelser, som for eksempel akutte utslipp av farlige stoffer. En probitfunksjon beskriver forholdet mellom konsentrasjonen av det farlige stoffet, varigheten av eksponeringen for stoffet, og andelen av den eksponerte befolkningen som lider en viss effekt, for eksempel sykdom eller død, som følge av eksponeringen. Det nasjonale instituttet for helse og miljø i Nederland (RIVM) har utviklet en ny metode for å utlede probitfunksjoner. Endring av probitfunksjoner som resultat av den nye metoden kan få følger når det etableres risikokonturer, som igjen kan påvirke arealplaner og medføre økonomiske konsekvenser for samfunnet.

I dette oppdraget har Forsvarets forskningsinstitutt (FFI) vurdert grunnlaget for etableringen av de nye probitfunksjonene. De nye og gamle probitfunksjonene for stoffene svoveldioksid (SO<sub>2</sub>), ammoniakk (NH<sub>3</sub>), hydrogenfluorid (HF), klor (Cl<sub>2</sub>), karbonmonoksid (CO), hydrogenklorid (HCl), hydrogensulfid (H<sub>2</sub>S) og svovelsyre (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) har blitt vurdert og sammenliknet. Probitkurver for ulike eksponeringstider basert på de nye og gamle probitfunksjonene har blitt beregnet.

FFI vurderer at grunnlaget for etableringen av de nye probitfunksjonene fra RIVM er godt og vel fundert. Den nye metoden benytter seg av sikkerhetsfaktorer for å håndtere usikkerhet. Disse er basert på kriterier innenfor kvaliteten av datagrunnlaget, nominell konsentrasjon og variasjon mellom arter av forsøksdyr. Sammenlikningen av de nye og gamle probitfunksjonene viste at den nye metoden ga relativt store utslag for stoffer hvor datagrunnlaget var mangelfullt. FFI ser at det er behov for å håndtere usikkerhet i datagrunnlaget, men det bør vurderes om bruk av sikkerhetsfaktorer på probitfunksjoner er den mest hensiktsmessige måten å håndtere usikkerheten på. Den nye metoden legger opp til en worst case-tilnærming. En slik tilnærming vil gi en risikokontur som er veldig trygg for samfunnet, men meget kostbar, og sannsynligvis langt unna realitetene.

FFI foreslår flere tilnærminger, som kan bidra til at risikokonturen blir mer forventningsrettet.

- I) Utføring av en Monte Carlo-analyse av alle usikkerheter knyttet til etablering av risikokonturer for å peke ut parametere som bidrar til størst usikkerhet.
- II) Gjennomføring av en kost-nytte-vurdering av å forbedre datagrunnlaget for probitfunksjoner.
- III) Sammenlikning av systemet med risikokonturer basert på probitfunksjoner med systemet i USA der det benyttes acute exposure guideline levels (AEGl).

---

---

## Summary

Probit functions are used as part of a quantitative risk analysis (QRA) of hazardous events, such as acute emissions of hazardous substances. A probit function describes the relationship between the concentration of a substance, the duration of the exposure to the substance, and the part of the exposed population that suffers a certain effect, such as illness or death, from the exposure. The National Institute for Public Health and the Environment in the Netherlands (RIVM) has developed a new method for deriving probit functions. Changes of the probit functions due to the new method may have consequences when establishing risk contours, which can affect area plans and have economic consequences.

In this assignment, the Norwegian Defence Research Establishment (FFI) has elucidated the basis for establishing the new probit functions. The new and old probit functions for the substances sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>), ammonia (NH<sub>3</sub>), hydrogen fluoride (HF), chlorine (Cl<sub>2</sub>), carbon monoxide (CO), hydrogen chloride (HCl), hydrogen sulphide (H<sub>2</sub>S) and sulfuric acid (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) have been evaluated and compared. Probit curves for different exposure times have been calculated.

FFI considers the basis for the establishment of the new probit functions to be expedient. The new method uses safety factors based on criteria related to adequacy of the database, nominal concentration and animal-to-human extrapolation. Comparison of the new and old probit functions showed that the new method had a relatively large impact for substances where the database was inadequate. FFI recognizes the need to deal with uncertainty in the database, but the use of safety factors on probit functions may not be the best way to deal with this uncertainty. The new method assumes a worst-case approach. This approach will provide a risk contour, which is very safe for the society, but very costly, and probably far from the realities.

FFI suggests several approaches, each of which can contribute to more expectation-orientated risk contours.

- I) A Monte Carlo analysis of all uncertainties related to the establishment of risk contours to point out parameters that contribute the most for the total uncertainty.
- II) A cost-benefit analysis of improving the database for probit functions.
- III) Comparing the system with risk contours based on probit functions with the system in the US, which uses acute exposure guideline levels (AEGL).

---

---

# Innhold

<b>Sammendrag</b>	<b>3</b>
<b>Summary</b>	<b>4</b>
<b>Forord</b>	<b>6</b>
<b>1 Innledning</b>	<b>7</b>
1.1 Bakgrunn	7
1.2 Formål	7
<b>2 Metode for utledning av probitfunksjoner</b>	<b>9</b>
2.1 Sikkerhetsfaktorer	9
2.2 Probitfunksjonen	10
<b>3 Probitfunksjoner</b>	<b>11</b>
3.1 Svoveldioksid (SO <sub>2</sub> )	11
3.2 Ammoniakk (NH <sub>3</sub> )	12
3.3 Hydrogenfluorid (HF)	13
3.4 Klor (Cl <sub>2</sub> )	14
3.5 Karbonmonoksid (CO)	15
3.6 Hydrogenklorid (HCl)	16
3.7 Hydrogensulfid (H <sub>2</sub> S)	17
3.8 Svovelsyre (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	18
3.9 Karbondioksid (CO <sub>2</sub> )	20
3.10 Salpetersyre (HNO <sub>3</sub> )	20
<b>4 Diskusjon</b>	<b>21</b>
<b>5 Oppsummering og konklusjon</b>	<b>23</b>
<b>Referanser</b>	<b>24</b>

---

## Forord

Denne rapporten har blitt utarbeidet av FFI på oppdrag fra Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap (DSB). Oppdraget har blitt utført i perioden juli til oktober 2020. Oppdraget er finansiert av DSB.

Kjeller, 6. november 2020  
Øyvind Albert Voie



---

---

# 1 Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Kvantitativ risikoanalyse (QRA) innebærer en systematisk tilnærming for å vurdere sannsynligheten og konsekvensene av farlige hendelser (Kristiansen et al., 2017). Som en del av en kvantitativ risikoanalyse for bruk, transport og lagring av farlige stoffer benyttes prediksjoner for hvor stor prosentandel av mennesker som vil dø som følge av innånding av stoffer som er akutt giftige. Prediksjonene er basert på probitfunksjoner. Probitfunksjoner beskriver forholdet mellom konsentrasjonen av stoffet, varigheten av eksponeringen for stoffet, og den delen av den eksponerte befolkning som får en viss effekt, for eksempel død (de Haag og Ale, 2005). Som et mål på dødelighet brukes ofte LC<sub>50</sub> (lethal concentration) som er konsentrasjonen av stoffet som fører til at halvparten av de eksponerte forsøksdyrene dør (de Haag og Ale, 2005).

På grunn av forskjellig praksis i ulike land og ulike krav til datasett, forekommer det i en del tilfeller flere ulike probitfunksjoner for den samme kjemiske forbindelsen. Det nasjonale instituttet for helse og miljø i Nederland (RIVM) har gjort et forsøk på å standardisere praksisen for bruk av probitfunksjoner ved å utvikle en generell metode (Ruijten et al., 2015). Metoden som har blitt utviklet av RIVM har blitt grundig revidert og fagfellevurdert av eksperter internasjonalt. Den nye metoden erstatter RIVM sin tidligere metode fra 2001 (RIVM, 2009).

Risikokonturer er beregnede fareavstander som tar hensyn til sannsynligheten for hendelsene som kan oppstå der det brukes, transporteres eller lagres farlige stoffer (Kristiansen et al., 2017). Bruk av probitfunksjoner ved etablering av risikokonturer kan føre til at utstrekningen av risikokonturene endres, og dette kan få store konsekvenser for kommunale arealplaner og økonomi. Det er derfor interessant å se på grunnlaget for etablering av nye probitfunksjoner, og hvordan de er endret i forhold til gamle probitfunksjoner.

Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap (DSB) har behov for bistand når det gjelder hvilken betydning endringen av metoden for bruk av probitfunksjoner har, og råd om hvordan de skal forholde seg til endringene.

## 1.2 Formål

I dette oppdraget har FFI gjennomgått eksisterende dokumentasjon for gamle og nye probitfunksjoner for å kunne redegjøre for grunnlaget for funksjonene.

Oppdraget har omfattet:

- Gjennomgang av eksisterende dokumentasjon for gamle og nye probitfunksjoner.
- Sammenlikning og vurdering av nye og gamle probitfunksjoner for stoffene svoveldioksid (SO<sub>2</sub>), ammoniakk (NH<sub>3</sub>), hydrogenfluorid (HF), klor (Cl<sub>2</sub>),

---

---

karbonmonoksid (CO), hydrogenklorid (HCl), hydrogensulfid (H<sub>2</sub>S) og svovelsyre (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

- Beregning av konsentrasjoner av stoffene som for ulike eksponeringstider gir LC<sub>50</sub> basert på de nye og gamle probitfunksjonene.
- Vurderinger og anbefalinger vedørende bruk av probitfunksjoner.

Karbondioksid (CO<sub>2</sub>) og salpetersyre (HNO<sub>3</sub>) var også en del av oppdraget, men det har ikke blitt funnet reviderte probitfunksjoner for disse stoffene.

---

---

## 2 Metode for utledning av probitfunksjoner

### 2.1 Sikkerhetsfaktorer

For å utrede en probitfunksjon benyttes data fra dyrestudier som oversettes til mennesker. Den nye metoden som har blitt utviklet av RIVM skiller seg fra tidligere praksis ved at den tar hensyn til usikkerheten i datagrunnlaget ved oversettelse av  $LC_{50}$  fra dyrestudier til menneske. Metoden benytter sikkerhetsfaktorer basert på kriterier innenfor;

1) kvalitet av datagrunnlaget 2) nominell konsentrasjon, og 3) variasjon mellom arter.

1) Kvaliteten på data fra dyreforsøkene evalueres på grunnlag av to kriterier:

1. Muligheten for å utlede en probitfunksjon fra datasettet (krav om komplette datasett).
2. Den tekniske gjennomføringen og kvaliteten på studien (kvalitetskrav til studien).

Derom kravene til kvalitet ikke er oppfylt som følge av at det er konkrete mangler, har metoden utviklet et system for å kunne anvende sikkerhetsfaktorer på bakgrunn av usikkerhetene som manglene medfører.

#### 2) Nominell konsentrasjon

Metoden som brukes for å utlede en probitfunksjon forutsetter at konsentrasjonene i dyreforsøket har blitt analytisk bestemt, og at et tilstrekkelig antall av prøvene er tatt i dyrenes pustesone og blitt analysert riktig. Dersom reell konsentrasjon ikke har blitt målt i en respektiv studie, angir metoden kriterier for å anvende en sikkerhetsfaktor fra 1-4 på nominell konsentrasjon, avhengig av visse kriterier.

#### 3) Variasjon mellom arter

Metoden anvender en sikkerhetsfaktor som tar hensyn til variasjonen mellom arter. I den tidligere metoden (RIVM, 2009) ble dyredata oversatt til mennesker uten å ta hensyn til denne variasjonen.

Systemet med de tre sikkerhetsfaktorene er oppsummert i Tabell 2.1. Merk at datagrunnlaget kan gi støtte for at ingen av sikkerhetsfaktorene benyttes.

Tabell 2.1 Grunnlag for bruk av sikkerhetsfaktorer på LC-verdier ved oversettelse av data fra dyr til mennesker.

Kriterium	Sikkerhetsfaktor	Begrunnelse
Kvalitet av datagrunnlaget	1-3	Metoden beskriver hvilke kriterier som gjelder for 1, 2 eller 3.
Nominell konsentrasjon	1-4	Metoden beskriver hvilke kriterier som gjelder for 1, 2, 3, eller 4.
Variasjon mellom arter	3 (1)	Sikkerhetsfaktoren kan være 1 når det er god støtte for at de lokale effektene er «portal of entry» effekter.

## 2.2 Probitfunksjonen

Probitfunksjonen kan skrives som:

$$Pr = a + b \times \ln(C^n \times t)$$

hvor Pr = probit, mens a, b og n er konstanter, C er konsentrasjonen i luft som blir inhalert (denne blir beregnet som et geometrisk gjennomsnitt av alle relevante dyrestudier), t er varigheten av eksponeringen og  $C^n \times t$  er dosen. Konstantene a, b, og n er endret i forhold til gamle probitfunksjoner. I den nye metoden er praksis at n finnes eksperimentelt, og b beregnes ut fra  $b = 2/n$ . Parameteren a kan utledes fra probitfunksjonen ved Pr = 5. Om ingen n-verdi er funnet fra eksperimentelle data antas  $n = 2$ .

I metoden til RIVM er det nøye beskrevet hvordan en probitfunksjon skal utledes fra datagrunnlaget, også i tilfeller hvor datagrunnlaget inneholder mangler. Ved mangler er det kriterier for hvilke standard sikkerhetsfaktorer som skal benyttes for de ulike inputparameterne i probitfunksjonen.

I tilfeller der det ikke benyttes noen sikkerhetsfaktorer i henhold til kriteriene over (Tabell 2.1), vil probitfunksjonen likevel endres i forhold til gammel probitfunksjon fordi datagrunnlaget gjennomgås på nytt etter den nye metoden og de nye kriteriene.

---

---

### 3 Probitfunksjoner

Ved hjelp av den nye metoden har RIVM utledet nye probitfunksjoner for svoveldioksid (SO<sub>2</sub>), ammoniakk (NH<sub>3</sub>), hydrogenfluorid (HF), klor (Cl<sub>2</sub>), karbonmonoksid (CO), hydrogenklorid (HCl), hydrogensulfid (H<sub>2</sub>S) og svovelsyre (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Grunnlaget for de nye probitfunksjonene er gjennomgått i avsnittene under. De nye probitfunksjonene er gitt og framstilt sammen med de gamle probitfunksjonene. Videre har FFI utledet probitfunksjoner uten bruk av sikkerhetsfaktor for en del av stoffene. For en del av stoffene har det i tillegg blitt beregnet konsentrasjoner som for ulike eksponeringstider tilsvarer LC<sub>50</sub>, både med nye og gamle probitfunksjoner.

#### 3.1 Svoveldioksid (SO<sub>2</sub>)

Ny probitfunksjon for SO<sub>2</sub> er gitt i rapporten 20180504-sulfur dioxide-interim (ter Burg, 2018). Den tidligere probitfunksjonen for SO<sub>2</sub> var direkte basert på giftighetsdata for rotter (RIVM, 2009). Den nye probitfunksjonen er dramatisk endret sammenliknet med den gamle funksjonen. En årsak til den store endringen er at det foreligger få studier. Datagrunnlaget har blitt vurdert til ikke å være tilfredsstillende slik at det må benyttes en sikkerhetsfaktor på 2. I tillegg må det legges til en standard sikkerhetsfaktor for variasjon mellom arter på 3. Det har ikke blitt benyttet en sikkerhetsfaktor for nominell konsentrasjon fordi faktisk konsentrasjon ble målt i studiene. Ved gjennomgang etter den nye metoden blir den totale sikkerhetsfaktoren lik 6.

Den estimerte LC<sub>50</sub>-verdien for 60 minutters eksponering for SO<sub>2</sub> basert på et rottestudium var 5139 mg/m<sup>3</sup>. Med en sikkerhetsfaktoren på 6 blir LC<sub>50</sub> for menneske 857 mg/m<sup>3</sup>.

Ny probitfunksjon for SO<sub>2</sub> er utledet til (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$Pr = -12,6 + 1 \times \ln(C^2 \times t)$$

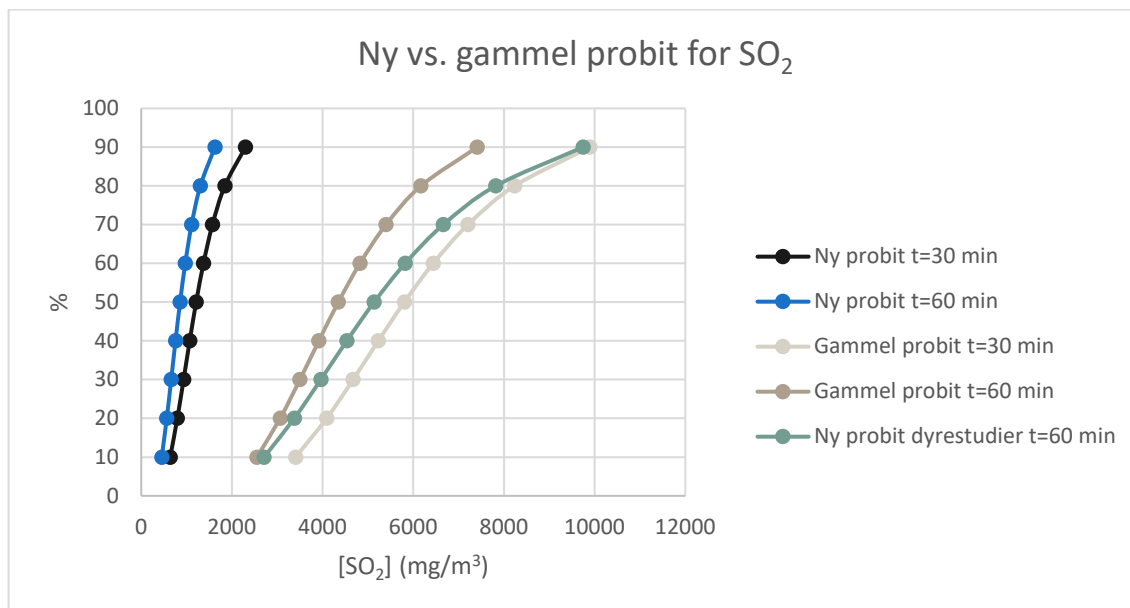
Den gamle probitfunksjonen for SO<sub>2</sub> var (med C in mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$Pr = -19,2 + 1 \times \ln(C^{2,4} \times t)$$

En probitfunksjon basert på dyrestudier uten bruk av sikkerhetsfaktor er utledet til å være (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$Pr = -16,183 + 1 \times \ln(C^2 \times t)$$

Figur 3.1 viser ny og gammel probitfunksjon ved t = 30 og 60 min, samt ny probitfunksjon for dyrestudier (probitfunksjon uten sikkerhetsfaktorer) ved t = 60 min.



Figur 3.1 Ny og gammel probitfunksjon for SO<sub>2</sub> ved eksponeringstidene 30 og 60 min. Figuren viser i tillegg estimert probitfunksjon basert på dyrestudier, som tilsvarende ny probitfunksjon uten bruk av sikkerhetsfaktorer.

### 3.2 Ammoniakk (NH<sub>3</sub>)

Ny probitfunksjon for NH<sub>3</sub> er gitt i rapporten 20170606-ammonia-interim (Ruijten, 2017a). Kvaliteten av datagrunnlaget i tidligere studier har blitt vurdert til å være tilfredsstillende slik at det ikke er benyttet noen sikkerhetsfaktor for kvalitet. Videre har det blitt målt reelle konsentrasjoner i studiene slik at sikkerhetsfaktor for nominell konsentrasjon ikke er benyttet. Det er heller ikke benyttet noen sikkerhetsfaktor for variasjon mellom arter. Bakgrunnen for dette er at det finnes data for mennesker som viser at det ikke oppstår noen alvorlige effekter ved eksponering for konsentrasjonsnivåene som hadde vært aktuelle dersom sikkerhetsfaktoren for variasjon mellom arter hadde blitt benyttet.

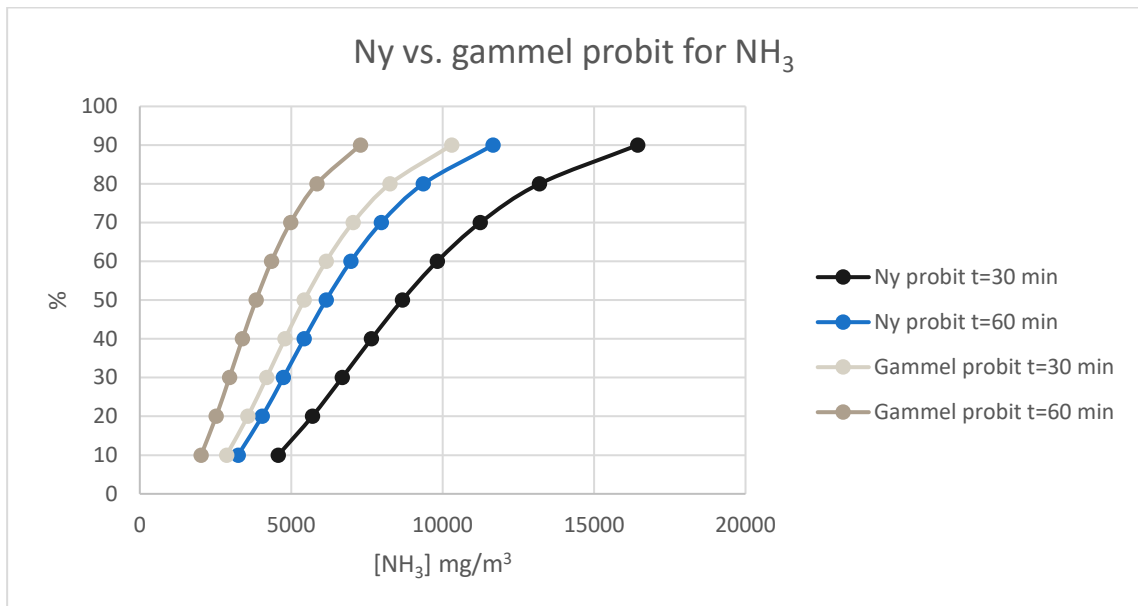
Ny probitfunksjon for NH<sub>3</sub> er utledet til (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$Pr = -16,5 + 0,99 \times \ln(C^{2,02} \times t)$$

Den gamle probitfunksjonen for NH<sub>3</sub> var (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$Pr = -15,6 + 1 \times \ln(C^2 \times t)$$

Figur 3.2 viser sammenlikning av ny og gammel probitfunksjon for NH<sub>3</sub> ved t = 30 og 60 min.



Figur 3.2 Ny og gammel probitfunksjon for NH<sub>3</sub> ved eksponeringstidene 30 og 60 min.

### 3.3 Hydrogenfluorid (HF)

Ny probitfunksjon for hydrogenfluorid er gitt i rapporten 20180719-hydrogen fluoride-interim (ter Burg og Ruijten, 2017). Kvaliteten av datagrunnlaget i tidligere studier er vurdert til å være tilfredsstillende slik at det ikke er benyttet noen sikkerhetsfaktor for kvalitet. Det har blitt målt reelle konsentrasjoner i studiene slik at sikkerhetsfaktor for nominell konsentrasjon ikke har blitt benyttet. Det har blitt benyttet en sikkerhetsfaktoren på 3 for variasjon mellom arter da det ikke foreligger data på mennesker som skulle tilsi at bruk av faktoren vil overestimere giftigheten.

Den estimerte LC<sub>50</sub>-verdien for 60 minutters eksponering for HF basert på geometrisk gjennomsnitt fra flere studier var 646 mg/m<sup>3</sup>. Med en sikkerhetsfaktor på 3 blir LC<sub>50</sub> for menneske 215 mg/m<sup>3</sup>.

Ny probitfunksjon for HF er utledet til (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -13,2 + 1,83 \times \ln(C^{1,09} \times t)$$

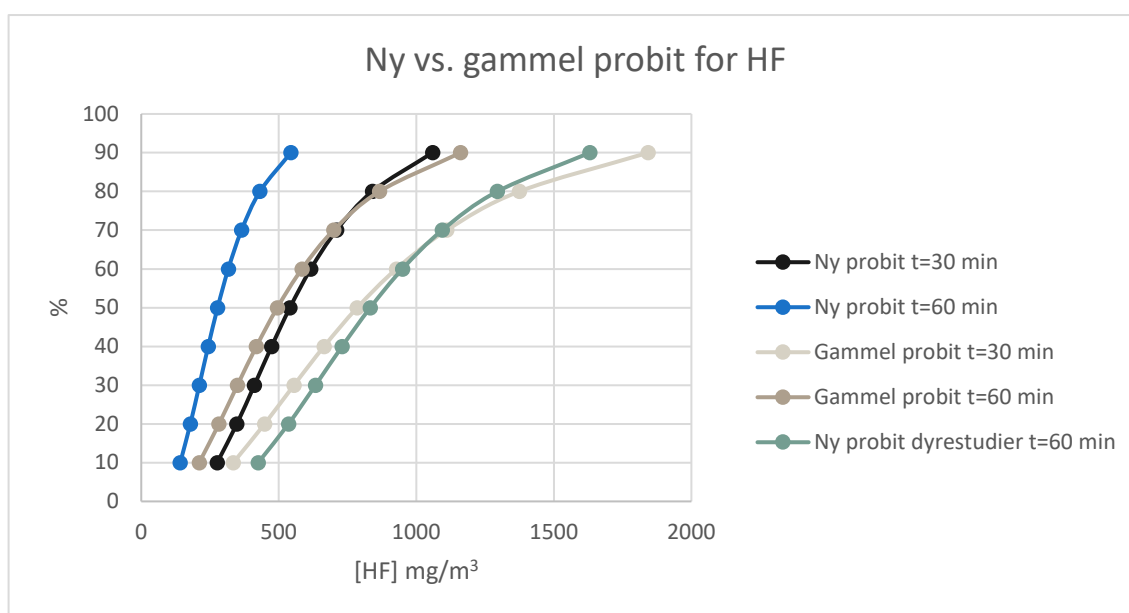
Den gamle probitfunksjonen for HF var (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -8,4 + 1 \times \ln(C^{1,5} \times t)$$

En probitfunksjon for HF basert på geometrisk gjennomsnitt fra dyrestudier uten bruk av sikkerhetsfaktorer er utledet til å være (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$Pr = -15,42 + 1,828 \times \ln(C^{1,094} \times t)$$

Figur 3.3 viser ny og gammel probitfunksjon for HF ved t = 30 og 60 min, samt ny probitfunksjon for dyrestudier (probitfunksjon uten sikkerhetsfaktorer) ved t = 60 min.



Figur 3.3 Ny og gammel probitfunksjon for HF ved eksponeringstider 30 og 60 min. Figuren viser i tillegg estimert probitfunksjon basert på et geometrisk gjennomsnitt fra dyrestudier, som tilsvarer ny probitfunksjon uten bruk av sikkerhetsfaktorer.

### 3.4 Klor (Cl<sub>2</sub>)

Vurderingen av ny probitfunksjon for klor er omtrent lik som for hydrogenfluorid. Ny probitfunksjon for klor er gitt i rapporten 20180315-chlorine-interim (Ruijten, 2018). Det foreligger flere studier av god kvalitet for klor, og det er ikke benyttet noen sikkerhetsfaktor for datakvalitet. Klor er en gass og kravet om å foreta kjemisk analyse i dyreforsøket faller dermed bort ettersom den reelle konsentrasjonen er forventet å ligge nær den nominelle konsentrasjonen. For variasjon mellom arter er det benyttet en standard sikkerhetsfaktor på 3.

Ny probitfunksjon for Cl<sub>2</sub> er utledet til (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$Pr = -13,7 + 1,93 \times \ln(C^{1,04} \times t)$$



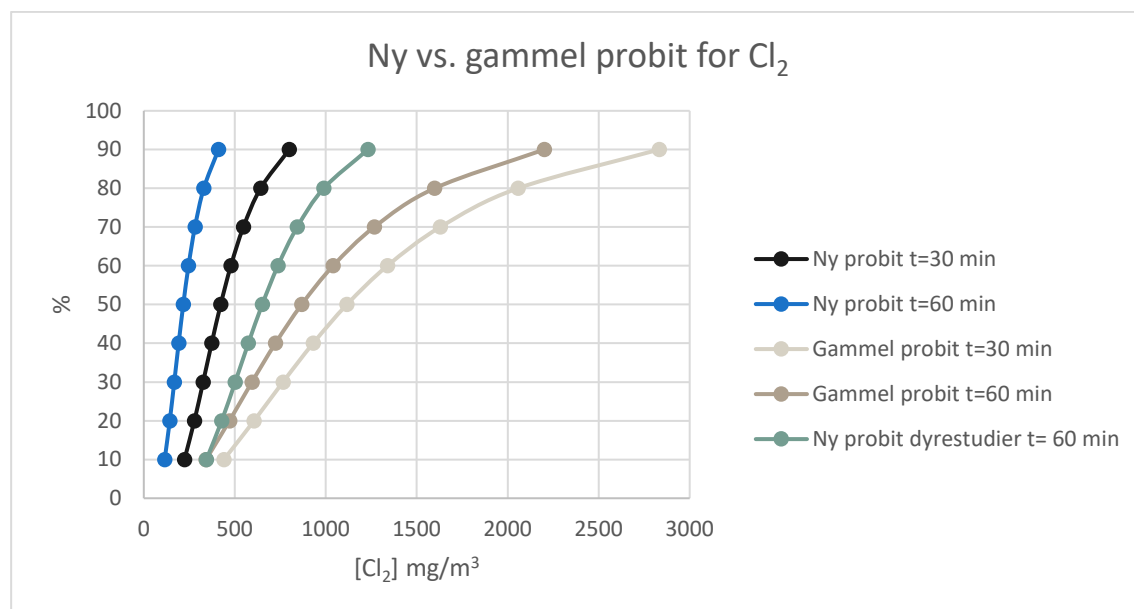
Den gamle probitfunksjonen for Cl<sub>2</sub> var (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -6,35 + 0,5 \times \ln(C^{2,75} \times t)$$

En probitfunksjon for Cl<sub>2</sub> basert på geometrisk gjennomsnitt fra dyrestudier uten bruk av sikkerhetsfaktorer er utledet til å være (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -15,9 + 1,93 \times \ln(C^{1,04} \times t)$$

Figur 3.4 viser ny og gammel probitfunksjon for Cl<sub>2</sub> ved t = 30 og 60 min, samt ny probitfunksjon for dyrestudier (probitfunksjon uten sikkerhetsfaktorer) ved t = 60 min.



Figur 3.4 Ny og gammel probitfunksjon for klor ved eksponeringstider 30 og 60 min. Figuren viser i tillegg estimert probitfunksjon basert på et geometrisk gjennomsnitt fra dyrestudier, som tilsvarende ny probitfunksjon uten bruk av sikkerhetsfaktorer.

### 3.5 Karbonmonoksid (CO)

Ny probitfunksjon for CO er gitt i rapporten 20180504-carbon monoxide-interim (Geraets, 2018b). Det foreligger et godt datagrunnlag for CO, og sikkerhetsfaktor for manglende kvalitet er ikke benyttet. Det fantes studier tilgjengelig der reelle konsentrasjoner var målt, og det er ikke benyttet sikkerhetsfaktor for nominell konsentrasjon. Av samme årsak som for NH<sub>3</sub> har det ikke blitt benyttet sikkerhetsfaktor for variasjon mellom arter; dette ville vært i konflikt med humane data som viser at CO ikke er fatalt ved dosene som bruk av sikkerhetsfaktor for variasjon mellom arter gir.

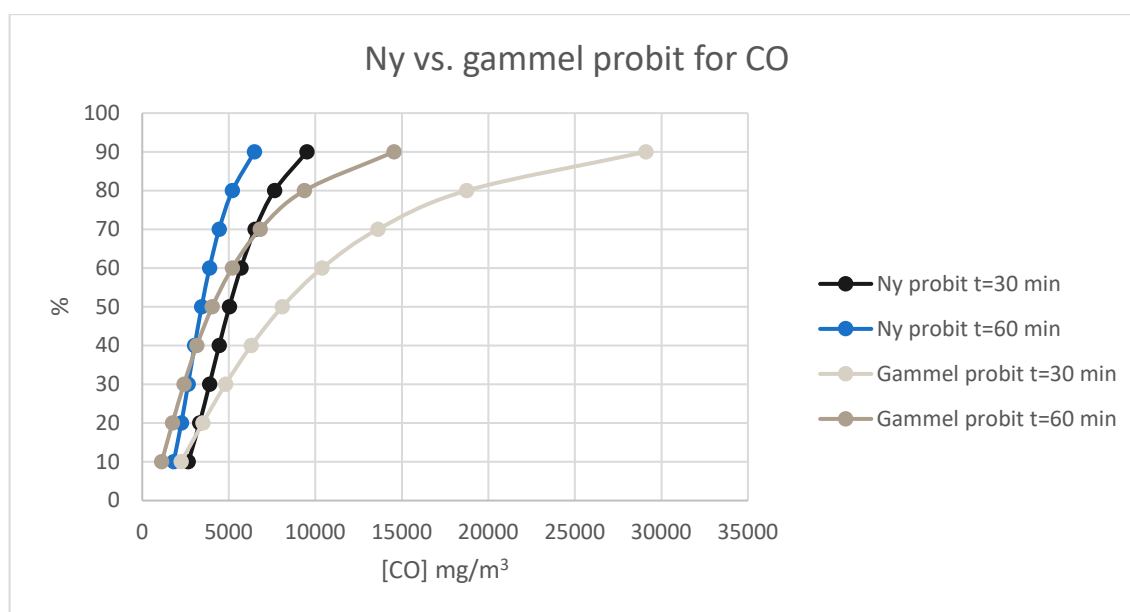
Ny probitfunksjon for CO er utledet til (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -15,9 + 1,11 \times \ln(C^{1,81} \times t)$$

Den gamle probitfunksjonen for CO var (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -7,4 + 1 \times \ln(C \times t)$$

Figur 3.5 viser ny og gammel probitfunksjon for CO ved t = 30 og 60 min.



Figur 3.5 Ny og gammel probitfunksjon for CO ved eksponeringstider 30 og 60 min.

### 3.6 Hydrogenklorid (HCl)

Ny probitfunksjon for HCl er gitt i rapporten 20170606-hydrogen chloride-interim (Ruijten, 2017b). Datagrunnlaget for HCl ble vurdert til å være tilfredsstillende, og det ble ikke benyttet noen sikkerhetsfaktor for datakvalitet. Reelle konsentrasjoner har blitt målt i studiene, og det ble ikke benyttet noen sikkerhetsfaktor for nominell konsentrasjon. I tillegg til rottestudier forelå det også studier av bavianer for HCl, som førte til at panelet vurderte at det ikke var nødvendig å benytte noen sikkerhetsfaktor for variasjon mellom arter.

Den estimerte LC<sub>50</sub>-verdien for 30 minutters eksponering for HCl basert på geometrisk gjennomsnitt fra flere studier var 5198 mg/m<sup>3</sup>. Med en sikkerhetsfaktor på 1 blir også LC<sub>50</sub> for menneske 5198 mg/m<sup>3</sup>.

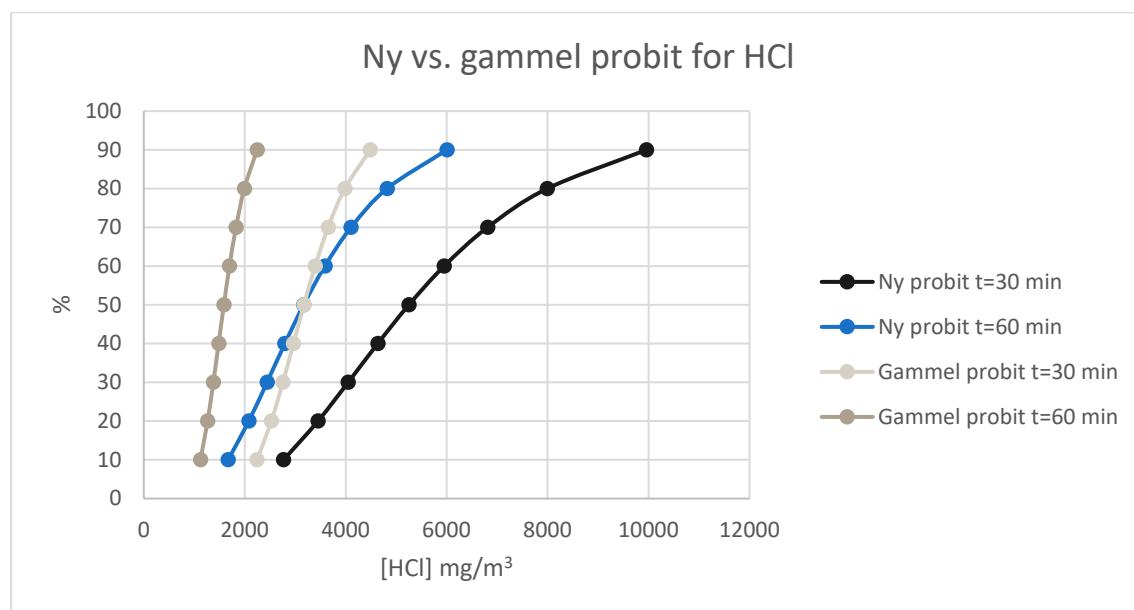
Ny probitfunksjon for HCl er utledet til (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -17,1 + 1,46 \times \ln(C^{1,37} \times t)$$

Den gamle probitfunksjonen for HCl var (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -37,3 + 3,69 \times \ln(C \times t)$$

Figur 3.6 viser ny og gammel probitfunksjoner for HCl ved t = 30 og 60 min.



Figur 3.6 Ny og gammel probitfunksjon for HCl ved eksponeringstider 30 og 60 min.

### 3.7 Hydrogensulfid (H<sub>2</sub>S)

Ny probitfunksjon for H<sub>2</sub>S er gitt i rapporten 20180117-hydrogen sulfide-interim (Geraets, 2018a). Datagrnnlaget for H<sub>2</sub>S ble vurdert til å være tilfredsstillende og det har ikke blitt benyttet sikkerhetsfaktor for kvalitet. Det fantes studier tilgjengelig der reelle konsentrasjoner var målt, og det har ikke blitt benyttet sikkerhetsfaktor for nominell konsentrasjon. For variasjon mellom arter ble det benyttet en standard sikkerhetsfaktor på 3.

Den estimerte LC<sub>50</sub>-verdien for 30 minutters eksponering for H<sub>2</sub>S basert på geometrisk gjennomsnitt fra flere studier var 1107 mg/m<sup>3</sup>. Med en sikkerhetsfaktor på 3 blir LC<sub>50</sub> for menneske 369 mg/m<sup>3</sup>.

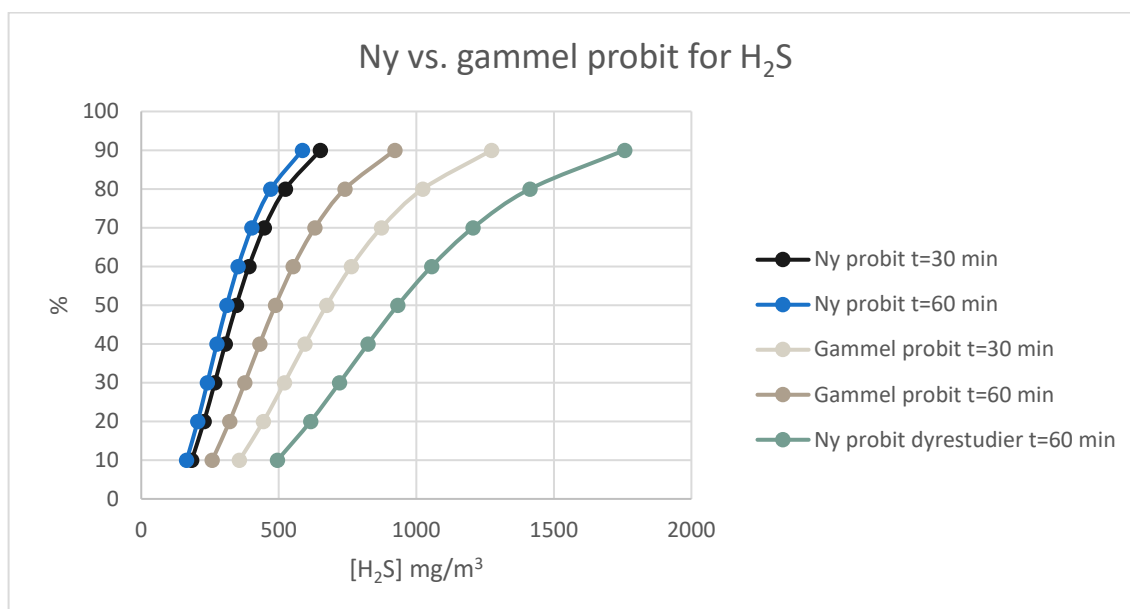
Ny probitfunksjon for H<sub>2</sub>S er utledet til (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -7,87 + 0,31 \times \ln(C^{6,52} \times t)$$

Den gamle probitfunksjonen for H<sub>2</sub>S var (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -11,9 + 1 \times \ln(C^{1,9} \times t)$$

Figur 3.7 viser ny og gammel probitfunksjon for H<sub>2</sub>S ved t = 30 og 60 min, samt ny probitfunksjon for dyrestudier (probitfunksjon uten sikkerhetsfaktorer) ved t = 60 min.



Figur 3.7 Ny og gammel probitfunksjon for H<sub>2</sub>S ved eksponeringstider 30 og 60 min. Figuren viser i tillegg estimert probitfunksjon basert på et geometrisk gjennomsnitt fra dyrestudier, som tilsvarer ny probitfunksjon uten bruk av sikkerhetsfaktorer.

### 3.8 Svovelsyre (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

Ny probitfunksjon for svovelsyre er gitt i rapporten 20190423-sulfuric acid-interim (van de Weijgert, 2019). Datagrunnlaget for H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ble vurdert til å være tilfredsstillende og det ble ikke benyttet noen sikkerhetsfaktor for datakvalitet. Videre var det målt reelle konsentrasjoner i studiene og sikkerhetsfaktor for nominell konsentrasjon ble ikke benyttet. For variasjon mellom arter ble det benyttet en standard sikkerhetsfaktor på 3.

---

---

Den estimerte LC<sub>50</sub>-verdien for 60 minutters eksponering for H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> basert på geometrisk gjennomsnitt fra flere studier var 1495 mg/m<sup>3</sup>. Med en sikkerhetsfaktor på 3 blir LC<sub>50</sub> for menneske 498 mg/m<sup>3</sup>.

Ny probitfunksjon for H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> er utledet til (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

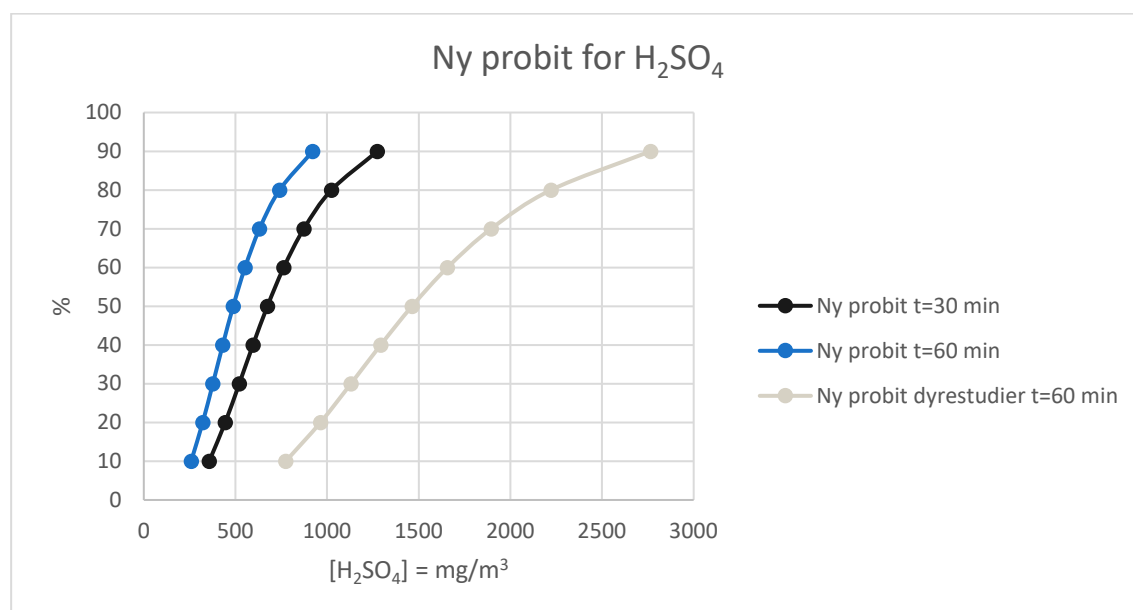
$$\text{Pr} = -11,3 + 0,94 \times \ln(C^{2,14} \times t)$$

Gammel probitfunksjon for H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> er ikke kjent.

En probitfunksjon for H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> basert på geometrisk gjennomsnitt fra dyrestudier uten bruk av sikkerhetsfaktorer er utledet til å være (med C i mg/m<sup>3</sup> og t i min):

$$\text{Pr} = -13,6 + 0,94 \times \ln(C^{2,14} \times t)$$

Figur 3.8 viser ny probitfunksjon for H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ved t = 30 og 60 min, samt ny probitfunksjon for dyrestudier (probitfunksjon uten sikkerhetsfaktorer) ved t = 60 min.



Figur 3.8 Ny probitfunksjon for H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ved eksponeringstider 30 og 60 min. Figuren viser i tillegg estimert probitfunksjon basert på et geometrisk gjennomsnitt fra dyrestudier, som tilsvarer ny probitfunksjon uten bruk av sikkerhetsfaktorer.

---

### **3.9 Karbondioksid (CO<sub>2</sub>)**

Det ble ikke funnet noen oppdatert probitfunksjon for CO<sub>2</sub>. Den gamle probitfunksjonen for CO<sub>2</sub> er gitt i DSB sine retningslinjer for kvantitativ risikoanalyse (Kristiansen et al., 2017), og er basert på data fra to rapporter (McGillivray og Wilday, 2009, Statoil Guideline GK0282).

Den gamle probitfunksjonen for CO<sub>2</sub> er (med C i ppm og t i min):

$$Pr = -90,8 + 1,01 \times \ln(C^8 \times t)$$

### **3.10 Salpetersyre (HNO<sub>3</sub>)**

Det ble ikke funnet noen ny eller gammel probitfunksjon for HNO<sub>3</sub>.

---

---

## 4 Diskusjon

FFI vurderer arbeidet som har blitt utført av RIVM til å være godt og grundig. Så vidt FFI kan bedømme, er alle tilgjengelige studier i litteraturen blitt benyttet. Behovet for å håndtere usikkerhet i datagrunnlaget er absolutt tilstede. Det kan derimot diskuteres om bruk av sikkerhetsfaktorer er den mest hensiktsmessige måten å håndtere usikkerheten på når sikkerhetsfaktorene benyttes på probitfunksjoner. Under følger FFI sin vurdering av bruk av sikkerhetsfaktorer på probitfunksjoner, og FFI sine anbefalinger om hvordan DSB bør håndtere endringen av probitfunksjonene i praksis.

Sammenlikningen av nye og gamle probitfunksjoner viser at den nye metoden gir relativt store utslag for stoffer hvor datagrunnlaget er mangelfullt. Dette gjelder spesielt for  $\text{SO}_2$  og  $\text{Cl}_2$ , hvor  $\text{LC}_{50}$  for mennesker er langt lavere enn tidligere beregnet. For stoffer hvor datagrunnlaget er godt, slik som  $\text{NH}_3$  og  $\text{HCl}$ , er  $\text{LC}_{50}$  høyere enn tidligere beregnet. I praksis vil en høyere  $\text{LC}_{50}$ -verdi innebære at utstrekningen av en risikokontur reduseres.

I andre risikovurderinger knyttet til eksponering for giftige stoffer, som for eksempel innen mattrygghet, benyttes det sikkerhetsfaktorer for å ekstrapolere fra data basert på dyrestudier til menneske. I mange tilfeller fører dette til en overestimering av giftigheten for mennesker. En overestimering av giftighet fører til lavere grenseverdier som koster mer for samfunnet å etterleve. Likevel er dette en kostnad samfunnet gjerne tar for å unngå uønskede hendelser. Alternativt kan samfunnet bestemme seg for å samle inn mer data for å oppnå reduksjon eller bortfall av sikkerhetsfaktorer. En slik avgjørelse kommer gjerne som følge av en kost-nytte vurdering som viser at det er mer økonomisk å forsøke å redusere sikkerhetsfaktoren enn det er å etterleve en konservativ grenseverdi.

Det er mulig at en tilsvarende kost-nytte-vurdering av bruken av probitfunksjoner i risikokonturer vil kunne føre til at samfunnet prioriterer midler til innhenting av flere data for stoffer som  $\text{SO}_2$  og  $\text{Cl}_2$ . Et bedre datagrunnlag kan i det minste redusere sikkerhetsfaktorene for nominell konsentrasjon og kvalitet av studien. Sikkerhetsfaktoren for variasjon mellom arter er mer utfordrende å redusere ettersom det vil kreve mer data fra mennesker eller primater, noe som er utfordrende å få utført. Alternativt kan det benyttes data fra ulykker hvor konsentrasjonen i luft har vært kjent, men det krever tilgang på denne informasjonen. FFI anbefaler at DSB gjennomfører en kost-nytte vurdering av bruk av probitfunksjoner i risikokonturer.

Å benytte sikkerhetsfaktorer på  $\text{LC}_{50}$  er en worst case eller føre-var-tilnærming. Det vil si at  $\text{LC}_{50, \text{ menneske}}$  ikke er en forventningsrettet antagelse, men en antagelse man gjør for å være på den sikre siden. Bruk av sikkerhetsfaktor ved beregning av  $\text{LC}_{50, \text{ menneske}}$  er bare en av antagelsene som gjøres i prosessen der en risikokontur skal bestemmes. Det kan også være knyttet stor usikkerhet til andre antagelser som gjøres ved beregning av risikokonturer, som frekvensen av en alvorlig hendelse. Dersom en worst case-tilnærming legges til grunn i alle antagelsene som gjøres i forbindelse med fastsettelse av en risikokontur, vil det gi en risikokontur som er veldig trygg for samfunnet, men meget kostbar og sannsynligvis langt unna

---

realitetene. FFI anbefaler at DSB utfører en Monte Carlo-analyse av alle usikkerheter knyttet til utarbeidelse av risikokonturer. En Monte Carlo-analyse vil gi informasjon om hvor stor usikkerhet som er knyttet til de ulike parameterne, og det kan modelleres hva de ulike usikkerhetene har å si for den endelige risikokonturen. En Monte Carlo-analyse vil angi bidraget fra de ulike usikkerhetene som en Gauss risikodistribusjon. En Monte Carlo-analyse vil kunne gjøre DSB i stand til å se på helheten ved etablering av risikokonturer. Det kan vise seg at det vil være mer kost-effektivt å investere midler i noe helt annet enn toksikologiske studier for å redusere risikoen for eksponering for farlige stoffer som følge av uønskede hendelser.

I USA benyttes det acute exposure guideline levels (AEGL) framfor  $LC_{50}$  i utarbeidelse av risikokonturer. AEGL beskriver helseeffekter på mennesker som følge av en enkelteksponering, eller sjelden eksponering, for et stoff. Fordelen med bruk av AEGL er at det finnes flere data for mennesker som er tilgjengelige og kan benyttes i estimeringen. FFI anbefaler at DSB sammenlikner systemet i USA for etablering av risikokontur basert på AEGL med vårt eget system der risikokonturer er basert på nye probitfunksjoner.



---

---

## 5 Oppsummering og konklusjon

Den nye metoden for probitfunksjoner benytter sikkerhetsfaktorer basert på kriterier innenfor; 1) kvalitet 2) nominell konsentrasjon, og 3) variasjon mellom arter av forsøksdyr. De nye probitfunksjonene for svoveldioksid (SO<sub>2</sub>), ammoniakk (NH<sub>3</sub>), hydrogenfluorid (HF), klor (Cl<sub>2</sub>), karbonmonoksid (CO), hydrogenklorid (HCl), hydrogensulfid (H<sub>2</sub>S) og svovelsyre (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) har blitt gjennomgått og sammenliknet med de gamle probitfunksjonene. Sammenlikningen viste at den nye metoden gir relativt store utslag for stoffer hvor datagrunnlaget er mangelfullt.

Metoden legger opp til at det legges en worst case-tilnærming til grunn i alle antagelsene som gjøres i forbindelse med fastsettelse av en risikokontur. En slik tilnærming vil gi en risikokontur som er veldig trygg for samfunnet, men meget kostbar, og sannsynligvis langt unna realitetene.

FFI foreslår flere tilnærminger, som kan bidra til at risikokonturen blir mer forventningsrettet:

- I) At det utføres en Monte Carlo-analyse av alle usikkerheter knyttet til etablering av risikokonturer for å peke ut parametere i datagrunnlaget som bidrar til størst usikkerhet.
- II) At det gjennomføres en kost-nytte-vurdering av å forbedre datagrunnlaget for bruk av probitfunksjoner ved etablering av risikokonturer.
- III) At systemet der risikokonturer basert på nye probitfunksjoner sammenliknes med systemet i USA der risikokonturer er basert på AEGL.

---

---

## Referanser

- de Haag, P. A. M. U. & Ale, B. J. M. 2005. Guidelines for quantitative risk assessment. "Purple book". CPR 18E. Part one: Establishments.
- Geraets, L. 2018a. Probit function technical support document. 20180117-hydrogen sulfide-interim. National Institute for Public Health and the Environment.
- Geraets, L. 2018b. Probit function technical support document. 20180504-carbon monoxide-interim. National Institute for Public Health and the Environment.
- Kristiansen, A., Pappas, J. & Henriksen, H. 2017. Retningslinjer for kvantitative risikovurderinger for anlegg som håndterer farlig stoff. Rapport til: Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap (DSB). Lloyd's Register Consulting - Energy AS.
- McGillivray, A. & Wilday, J. 2009. Comparison of risks from carbon dioxide and natural gas pipelines. Prepared by the Health and Safety Laboratory for the Health and Safety Executive 2009. RR749.: Health and Safety Executive.
- RIVM 2009. Reference Manual Bevi Risk Assessments version 3.2. National Institute of Public Health and the Environment.
- Ruijten, M. 2017a. Probit function technical support document. 20170606-ammonia-interim. National Institute for Public Health and the Environment;.
- Ruijten, M. 2017b. Probit function technical support document. 20170606-hydrogen chloride-interim. National Institute for Public Health and the Environment.
- Ruijten, M. 2018. Probit function technical support document. 20180315-chlorine-interim. National Institute for Public Health and the Environment.
- Ruijten, M., Arts, J. H. E., Boogaard, P. J., Bos, P., Muijser, H. & Wijnbenga, A. 2015. Method for derivation of probit functions for acute inhalation toxicity.
- Statoil Guideline GK0282 Risk and Emergency Preparedness Analysis. Ver. 3. 20217.
- ter Burg, W. 2018. Probit function technical support document. 20180504-sulfur dioxide-interim. National Institute for Public Health and the Environment.
- ter Burg, W. & Ruijten, M. 2017. Probit function technical support document. 20180719-hydrogen fluoride-interim. National Institute for Public Health and the Environment.
- van de Weijert, V. 2019. Probit function technical support document. 20190423-sulfuric acid-interim. National Institute for Public Health and the Environment.

## About FFI

The Norwegian Defence Research Establishment (FFI) was founded 11th of April 1946. It is organised as an administrative agency subordinate to the Ministry of Defence.

### FFI's MISSION

FFI is the prime institution responsible for defence related research in Norway. Its principal mission is to carry out research and development to meet the requirements of the Armed Forces. FFI has the role of chief adviser to the political and military leadership. In particular, the institute shall focus on aspects of the development in science and technology that can influence our security policy or defence planning.

### FFI's VISION

FFI turns knowledge and ideas into an efficient defence.

### FFI's CHARACTERISTICS

Creative, daring, broad-minded and responsible.

## Om FFI

Forsvarets forskningsinstitutt ble etablert 11. april 1946. Instituttet er organisert som et forvaltningsorgan med særskilte fullmakter underlagt Forsvarsdepartementet.

### FFIs FORMÅL

Forsvarets forskningsinstitutt er Forsvarets sentrale forskningsinstitusjon og har som formål å drive forskning og utvikling for Forsvarets behov. Videre er FFI rådgiver overfor Forsvarets strategiske ledelse. Spesielt skal instituttet følge opp trekk ved vitenskapelig og militærteknisk utvikling som kan påvirke forutsetningene for sikkerhetspolitikken eller forsvarsplanleggingen.

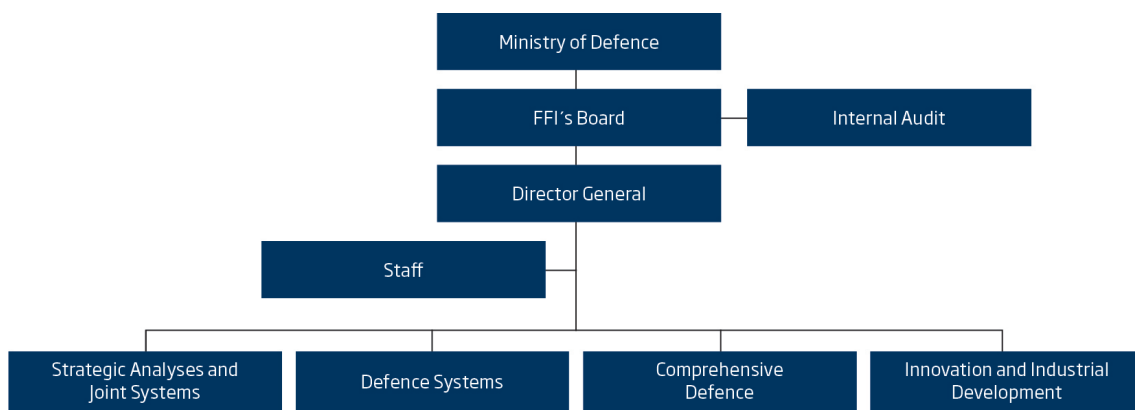
### FFIs VISJON

FFI gjør kunnskap og ideer til et effektivt forsvar.

### FFIs VERDIER

Skapende, drivende, vidsynt og ansvarlig.

## FFI's organisation



**Forsvarets forskningsinstitutt**  
Postboks 25  
2027 Kjeller

Besøksadresse:  
Instituttveien 20  
2007 Kjeller

Telefon: 63 80 70 00  
Telefaks: 63 80 71 15  
Epost: [ffi@ffi.no](mailto:ffi@ffi.no)

**Norwegian Defence Research Establishment (FFI)**  
P.O. Box 25  
NO-2027 Kjeller

Office address:  
Instituttveien 20  
N-2007 Kjeller

Telephone: +47 63 80 70 00  
Telefax: +47 63 80 71 15  
Email: [ffi@ffi.no](mailto:ffi@ffi.no)