



Advies Indicatief MTR lucht voor dimethylaceetamide (DMAC)

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/260101/23/CC
Dossiercode	14900 (CORSA) 16099 (RIVMdoc)
Rapportnummer	2023-1008
Datum aanvraag	27-02-2020
Datum rapportage	30-01-2023
Auteur(s)	Valerie van de Weijgert (RIVM-VSP)
Toetser(s)	Marja Pronk (RIVM-VSP), 18-01-2023
Goedkeuring	Vivian Bos (RIVM-VSP), 26-01-2023
Versie en status RIVM-advies	Getoetst volgens interne RIVM-procedure, besproken in <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> en vastgesteld door IenW.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof	2
3.2	Toepassing van de stof.....	3
4	Toxicologische informatie.....	4
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties	4
4.2	Relevante toxicologische informatie	5
4.3	Evaluatie.....	6
5	Conclusies	7
6	Status van dit advies/disclaimer	7
	Referenties	8
	Bijlage 1. Afkortingen	9
	Bijlage 2. Rapportageformulier Dimethylaceetamide.....	10

1 Inleiding

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

- Dimethylaceetamide (CAS nr. 127-19-5)

2 Werkwijze

De afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015). Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

3 Informatie over de stof

3.1 Kenmerken van de stof

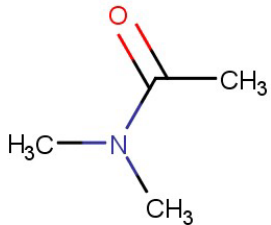
In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2022) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Dimethylaceetamide
IUPAC-naam	N,N-dimethylacetamide
Synoniemen	DMAC, acetyldimethylamine, acetdimethylamide, dimethylaceton amide, dimethylamide acetaat
CAS-nummer	127-19-5
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 4*, H312 Acute Tox. 4*, H332 Repr. 1B, H360D***
Zelfclassificatie in C&L inventaris	Acute Tox. 2, H300 Acute Tox. 3, H301 Acute Tox. 1, H310 Acute Tox. 3, H331 Eye Irrit. 2, H319 Carc. 1A, H350 Repr. 1A, H360D
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	DMAC is opgenomen op de Kandidaatslijst voor REACH Annex XIV en is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS) vanwege de classificatie Repr. 1B.

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Molecuulformule	C ₄ H ₉ NO
Smiles	CC(=O)N(C)C
Structuurformule	

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	87,12		
Oplosbaarheid in water [g/L]	≥1000	Volledig, bij 20 °C	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	200	Bij 21.7 °C	ECHA, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,00133	Bij 25 °C	ECHA, 2022
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	-0,77	Bij 25 °C	ECHA, 2022
Afbreekbaarheid	'readily biodegradable'		ECHA, 2022
Dissociatieconstante [pKa]	-0,19	Bij 25 °C	ECHA, 2022

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 0,7% in lucht, 22,2% in water en 77,1% in bodem. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvracht, frequentie, aantal emissiepunten).

3.2 Toepassing van de stof

DMAC is een kleurloze tot lichtgele hygroscopische olieachtige vloeistof met typerende geur (Chemiekaarten, 2019). De damp mengt zich goed met de lucht en reageert heftig met oxidatiemiddelen en gechloreerde koolwaterstoffen (door ijzer gekatalyseerd) met kans op brand en explosie.

DMAC wordt gebruikt als dipolair aprotisch oplosmiddel in laboratoria en bij de productie van o.a. agrochemicaliën, farmaceutica, 'fine chemicals', synthetische vezels en films (in lakken voor isolatie van elektrische draden), en in coatings (RIVM-Bureau REACH, 2022).

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

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

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
SCOEL, 1994	OEL 36 mg/m ³ (10 ppm)	LOAEC: 145 mg/m ³ voor milde luchtwegirritatie in 6-mnd ratten- en hondenstudie AF: 5 (extrapolatie LOAEC naar NOAEC), plus afronding
RIVM, 2008	2,91x10 ⁻⁷ µg/m ³	Afgeleid in 2004 met een methode die momenteel niet meer wordt gehanteerd.
MAK Commissie, 2018	MAK waarde: 18 mg/m ³ (5 ppm)	NOAEC: 25 ppm (90 mg/m ³) voor histologische veranderingen in de lever van mannelijke ratten en muizen in resp. een 24- en 18 mnd studie AF 4: 2 (interspecies) x 2 (verschil in ademhalingsvolume van werkers), plus afronding
RIVM-Bureau REACH, 2022	Inhalatie DNEL werker 13 mg/m ³	BMDL ₁ : 320 mg/m ³ voor 1% verhoging van de incidentie van skeletmalformatie en 10% verhoging van de incidentie van viscerale malformaties in konijnen. Correctie voor blootstellingsduur (x 6/8) en verschil in ademvolume tussen rat en werker (x 6,7 m ³ /10 m ³) AF 12,5: 2,5 (interspecies) x 5 (intraspecies)

4.2 Relevante toxicologische informatie

DMAC wordt gemakkelijk opgenomen via orale, inhalatoire en dermale inname (SCOEL, 1994; Hartwig & MAK Commission, 2019; RIVM-Bureau REACH, 2022). Het kan lichte huidirritatie veroorzaken en milde tot middelmatige oogirritatie. De kritische effecten van DMAC zijn lever- en ontwikkelingstoxiciteit. DMAC is niet genotoxisch in verschillende *in vitro* en *in vivo* testen. Ook zijn er geen aanwijzingen voor carcinogeniteit.

4.2.1 SCOEL (1994)

De Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits (SCOEL) heeft een Occupational Exposure Limit (OEL, TGG-8 uur) afgeleid van 36 mg/m³ (10 ppm) (SCOEL, 1994). Dit is gebaseerd op een studie van Horn (1961) waarin ratten en honden werden blootgesteld aan 40, 64, 103 of 195 ppm DMAC, 6 uur/dag, 5 dagen/week, 6 maanden lang. In zowel ratten als honden werd milde irritatie van de longen gezien bij alle concentraties, en levertoxiciteit bij de hogere concentraties. De SCOEL gebruikte de LOAEC van 40 ppm (145 mg/m³) als uitgangswaarde (point of departure, PoD) en paste daar een onzekerheidsfactor (UF) van 5 op toe voor de afwezigheid van een NOAEC, en vervolgens een afronding volgens de 'preferred value approach'.

4.2.2 MAK Commissie (2018)

De Duitse MAK commissie heeft in 2018 de "Maximale Arbeitsplatz Konzentration" (MAK-waarde) voor DMAC uit 1998 herzien (Hartwig & MAK Commission, 2019). De MAK Commissie heeft een MAK-waarde (TGG-8 uur) afgeleid van 18 mg/m³ (5 ppm), op basis van een NOAEC van 90 mg/m³ (25 ppm) voor histologische veranderingen in de lever van mannelijke ratten en muizen (Malley et al., 1995). Dit betrof een chronische studie, met blootstelling aan 25, 100 of 350 ppm DMAC gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week, over 24 (rat) of 18 (muis) maanden. Leverschade werd ook waargenomen in studies met werkers die betrokken zijn bij de productie van elastaanvezels, maar deze studies werden niet geschikt bevonden voor de afleiding van de MAK-waarde. De MAK Commissie paste een assessment factor (AF) van 2 voor interspecies variatie en een factor 2 voor het verschil in ademhalingsvolume tussen werkers en proefdieren toe, gevolgd door een afronding volgens de 'preferred value approach'. Ook werd DMAC gecategoriseerd als zwangerschapsrisico groep C (schade aan de foetus is onwaarschijnlijk als de MAK waarde wordt waargenomen).

4.2.3 RIVM-Bureau REACH (2022)

Nederland heeft in 2022 een restrictievoorstel ingediend voor DMAC (RIVM-Bureau REACH, 2022), dat momenteel onder behandeling is bij het Comité risicoboordeel (RAC) van het Europese Chemicaliën Agentschap (ECHA). Het voorstel is gericht op het beheersen van de risico's die zijn vastgesteld bij het gebruik van DMAC in industriële omgevingen en door professionals, door middel van (o.a.) het opleggen van een maximaal toegestane blootstellingsconcentratie op de werkplek (een zogenaamde inhalatie DNEL werker). Bij het vaststellen daarvan heeft het RIVM alle beschikbare toxiciteitsgegevens van DMAC beoordeeld en ook eerdere evaluaties van DMAC door bijvoorbeeld SCOEL en de MAK Commissie in de overwegingen meegenomen.

Geconcludeerd werd dat lever- en ontwikkelingstoxiciteit de meest kritische effecten van DMAC zijn.

Voor levertoxiciteit zijn er aanwijzing in proefdierstudies en mensen, resulterend in DNELs van respectievelijk 2,6 en 22 mg/m³. Eerstgenoemde DNEL is, net als de MAK-waarde, afgeleid op basis van de Malley et al. (1995) studie, maar dan niet uitgaand van de NOAEC van 90 mg/m³, maar van een wetenschappelijk meer geavanceerde benchmark dosis (BMD). Op basis van de laagste BMDL van 65 mg/m³ voor 10% verhoging van de incidentie van hepatische Kupffer cel pigmentatie in mannelijke muizen, resulteerde deze BMDL na correctie voor het ademvolume van proefdier naar werker ($\times 6,7 \text{ m}^3/10 \text{ m}^3$) en de blootstellingsduur (van 6 naar 8 uur blootstelling/dag) en na toepassing van AFs van 2,5 (interspecies variatie) en 5 (intraspecies variatie) in een DNEL van 2,6 mg/m³. De DNEL van 22 mg/m³ is gebaseerd op een retrospectieve cohortstudie, waarin bij de hoogst blootgestelde groep werknemers betrokken bij de productie van synthetische vezels (21,7 mg/m³ DMAC op basis van 8-uur TGG) geen effecten werden gezien in bloed-leverfunctie testen (ALAT waarden) en geen leverbeschadigingen werden waargenomen (Antoniou et al., 2021). Op deze NOAEC werd geen intraspecies AF toegepast, gezien dat deze studie is uitgevoerd met werkers en de voldoende grootte van de studie.

Voor ontwikkelingstoxiciteit is een DNEL afgeleid op basis van een BMDL van 320 mg/m³ voor 1% verhoging van de incidentie van skeletmalformatie en 10% verhoging van de incidentie van viscerale malformaties in konijnen (Klimisch & Hellwig, 2000). Deze BMDL resulteerde in een DNEL van 13 mg/m³ na correctie voor het ademvolume van proefdier naar werker ($\times 6,7 \text{ m}^3/10 \text{ m}^3$) en de blootstellingsduur (van 6 naar 8 uur blootstelling/dag) en na toepassing van AF's van 2,5 (interspecies variatie) en 5 (intraspecies variatie).

De inhalatie DNEL van 22 mg/m³, op basis van gegevens in de mens, wordt als relevanter beschouwd dan de DNEL van 2,6 mg/m³ die afgeleid is op basis van dierdata. Echter, om ook voldoende beschermend te zijn voor ontwikkelingstoxiciteitseffecten is het restrictievoorstel gebaseerd op de DNEL van 13 mg/m³. Het RAC heeft deze DNEL overgenomen in zijn draft opinie over het restrictievoorstel.

4.3 Evaluatie

Het RIVM heeft in 2004 een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $2,91 \times 10^{-7} \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid voor DMAC (Hansler et al., 2008), maar onduidelijk is hoe deze precies is berekend. Bovendien wordt de gebruikte methode van afleiding momenteel niet meer gehanteerd.

Voor de huidige afleiding van een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor DMAC worden de PoDs voor lever- en ontwikkelingstoxiciteit, zoals geïdentificeerd in het NL-restrictiedossier (RIVM-Bureau REACH, 2022), als meest relevant gezien (meest recente evaluatie, met medeneming van eerdere evaluaties door andere instanties). Na toepassing van voor de algemene bevolking relevante correcties en assessment factoren resulteert dit in de volgende $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$'s:

- 0,46 mg/m³, op basis van de BMDL₁₀ van 65 mg/m³, correctie voor blootstellingsduur (x 6/24 uur, x 5/7 dagen), en toepassing van AFs van 10 voor intraspecies variatie en 2,5 voor interspecies variatie;
- 2,6 mg/m³, op basis van de NOAEC van 21,7 mg/m³, correctie voor blootstellingsduur (x 8/24 uur, x 5/7 dagen), en toepassing van AF van 2 voor intraspecies variatie. Anders dan bij de afleiding van de DNEL voor werkers wordt voor de i-MTR-afleiding wel rekening gehouden met intraspecies variatie. De standaard intraspecies AF voor de algemene bevolking is 10. Aangezien dit een factor 2 verschilt met de standaard intraspecies AF van 5 voor werkers, wordt voor de i-MTR een intraspecies AF van 2 toegepast;
- 3,2 mg/m³, op basis van de BMDL van 320 mg/m³, correctie voor blootstellingsduur (x 6/24 uur), en toepassing van AFs van 10 voor intraspecies variatie en 2,5 voor interspecies variatie.

Aangezien gegevens in de mens de voorkeur hebben boven diergegevens, wordt de i-HL_{inhalatie} van 2,6 mg/m³ gekozen als i-MTR_{lucht}. Deze wordt voldoende beschermend geacht voor zowel lever- als ontwikkelingstoxiciteit, de kritische gezondheidseffecten van DMAC.

5 Conclusies

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

Stof (Cas nr.)	i-MTR _{lucht}
Dimethylaceetamide (127-19-5)	2,6 mg/m ³

6 Status van dit advies/disclaimer

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

Referenties

- Antoniou EE, Gelbke HP, Ballach J, Zeegers MP, Schrage A. 2021. The Association Between Dimethylacetamide Exposure and Liver Toxicity: A Large Retrospective Analysis in Workers From Four European Factories. *J Occup Environ Med*, 63(12), e893-e898.
- Chemiekaarten, 2019. Kaartnummer C-0872, N,N, Dimethylaceetamide. 34^{ste} editie 2019. Geraadpleegd op: 04-03-2020.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA (European Chemicals Agency), 2022. Registratiedossier N,N-dimethylacetamide. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15266>. Geraadpleegd op 12-01-2023.
- Hansler RJ, Van Herwijnen R, Posthumus R. 2008. Indicatieve milieukwaliteitsnormen voor prioritaire stoffen 2004. Bilthoven, Nederland, RIVM rapport 601782012/2008.
- Hartwig A & MAK Commission, 2019. N,N-Dimethylacetamide [MAK Value Documentation, 2018]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, 4(4), 2003-2026.
- Horn, HJ (1961). Toxicology of dimethylacetamide. *Toxicol Appl Pharmacol*, 3, 12-24.
- Klimisch HJ, Hellwig J. 2000. Developmental toxicity of dimethylacetamide in rabbits following inhalation exposure. *Hum Exp Toxicol*, 19(12), 676-683.
- Malley LA, Slone Jr W, Makovec GT, Elliott GS, Kennedy Jr GL. 1995. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 28(1), 80-93.
- RIVM-Bureau REACH, 2022. ANNEX XV restriction report. Proposal for a restriction of N,N-dimethylacetamide (DMAC) and 1-ethylpyrrolidin-2-one (NEP). Version number 1.1, 22 April 2022.
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits), 1994. Recommendation of the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for N,N-dimethylacetamide. SEG/SUM/37.
- US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency), 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
BMD	Benchmark Dose
BMDL ₁₀	95% lagere waarschijnlijkheidslimiet van de Benchmark Dose Concentratie geassocieerd met een 10% extra risico
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
i-HL	Indicatieve Humane Limietwaarde
LOAEC	Lowest Observed Effect
MAK	Concentration Maximale Arbeitsplatz Konzentration
(i-)MTR	(Indicatief) Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
PoD	Point of Departure
RAC	Risk Assessment Committee
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
TGG	Tijdgewogen gemiddelde
UF	Uncertainty Factor
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Rapportageformulier Dimethylaceetamide

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	Dimethylaceetamide
IUPAC-naam	N,N-dimethylacetamide
Synoniemen	DMAC, acetyldimethylamine, acetdimethylamide, dimethylaceton amide, dimethylamide acetaat
CAS-nummer	127-19-5
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 4*, H312 Acute Tox. 4*, H332 Repr. 1B, H360D***
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 2, H300 Acute Tox. 3, H301 Acute Tox. 1, H310 Acute Tox. 3, H331 Eye Irrit. 2, H319 Carc. 1A, H350 Repr. 1A, H360D
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	DMAC is opgenomen op de Kandidaatslijst voor REACH Annex XIV en is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS) vanwege de classificatie Repr. 1B.
Molecuulformule	Dimethylaceetamide
Smiles	N,N-dimethylacetamide
Structuurformule	DMAC, acetyldimethylamine, acetdimethylamide, dimethylaceton amide, dimethylamide acetaat

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	87,12		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	≥1000	Volledig, bij 20 °C	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	200	Bij 21.7 °C	ECHA, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,00133	Bij 25 °C	ECHA, 2022
octanol/water partitiecoëfficiënt [log K _{ow}]	-0,77	Bij 25 °C	ECHA, 2022

3. TOXICITEIT

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

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

Stap	Vraag/statement	Resultaat
------	-----------------	-----------

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

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → $AF_1 = 2,5$ (inhalatie); $AF_2 = 10$
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Ja → $AF_3 = 1$
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → $AF_4 = 1$
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Ja → $AF_5 = 1$
5	Is de stof mogelijk genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → $AF_6 = 1$
6a	Is afleiding van overall NOAEL of BMDL uit dierstudies mogelijk?	Ja → $AF_7 = 1$
6b	Is afleiding van acceptabele overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	-
7	Bepaal overall AF	$AF_{\text{totaal}} = 2,5 \times 10$
8	Is $AF_{\text{totaal}} \leq 10000$	Ja → $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}} = \frac{\text{gemeten concentratie in de mens}}{AF_{\text{totaal}}}$