



Advies 16208A00 – indicatieve waterkwaliteitsnormen voor drie stoffen

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

Aanvrager	RWS
Projectnummer RIVM	E/124039/01
Dossiercode	16208 (voorheen 15070)
Rapportnummer	16208A00
Datum aanvraag	21-06-2021
Datum rapportage	15070A00: 29-10-2021 16208A00: 11-03-2024
Auteur(s)	Melvin Faber, Hester Hendriks Dion Zijtveld, Femke Affourtit-van Driesten
Toetser (1), datum	Stan de Groot, 29-09-2021 Charles Bodar, 30-09-2021 Marja Pronk, 21-10-2021 Joke Herremans, 31-10-2021
Toetser (2), datum	Els Smit, 29-02-2024
Goedkeuring, datum	Maikel de Potter, 11-03-2024
Versie en status RIVM-advies	15070A00: Getoetst volgens interne RIVM-procedure. 16208A00: Getoetst volgens interne RIVM-procedure en besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl)</i> . De wijzigingen ten opzichte van de 15070A00-versie betreffen tekstuele aanpassingen en verduidelijkingen, de conclusies zijn niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding.....	3
1.1	Gegevens aanvraag	3
1.2	Werkwijze	3
2	Acrylamide	5
2.1	Identiteit en stofeigenschappen.....	5
2.2	Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater	6
2.3	Conclusies.....	7
3	N-(hydroxymethyl)acrylamide	8
3.1	Identiteit en stofeigenschappen.....	8
3.2	Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater	9
3.3	Conclusies.....	10
4	2-Methylimidazole	11
4.1	Identiteit en stofeigenschappen.....	11
4.2	Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater	12
4.3	Conclusies.....	12

5	Discussie en conclusies.....	13
6	Status van dit advies/disclaimer	14
	Referenties	15
	Bijlage 1. Afkortingen	17
	Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN Acrylamide	19
	Bijlage 3. Rapportageformulier i-MKN N-(hydroxymethyl)acrylamide	26
	Bijlage 4. Rapportageformulier i-MKN 2-methylimidazole	31
	Bijlage 5. Afleiding i-MTR _{oraal} voor Acrylamide.....	35
	Bijlage 6. Afleiding i-MTR _{oraal} voor N-(hydroxymethyl)acrylamide	40
	Bijlage 7. Afleiding i-MTR _{oraal} voor 2-methylimidazole	44

1 Inleiding

1.1 Gegevens aanvraag

Het RIVM heeft een aanvraag gekregen voor indicatieve normen voor (zout) oppervlaktewater voor een aantal stoffen in het kader van een vergunningprocedure. In dit advies de volgende stoffen aan de orde:

Stofnaam	CAS-nummer
Acrylamide	79-06-1
N-(hydroxymethyl)acrylamide	924-42-5
2-Methylimidazole	693-98-1

Voor bovenstaande stoffen is een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm (i-JG-MKN_{zout}) en een indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zout oppervlaktewater (i-MAC-MKN_{zout, eco}) aangevraagd. Met de gegevens die hiervoor nodig zijn, kunnen ook i-MKN's voor zoet water worden afgeleid en deze zijn dan ook toegevoegd aan dit advies.

Dit advies is in 2021 opgesteld, maar door een te grote werkvoorraad pas eind 2023 besproken in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht*. Er is gecontroleerd of in de tussentijd nieuwe relevante informatie beschikbaar is gekomen, dit is niet het geval. Er is wel een nieuwe versie van de handleiding gepubliceerd (zie ook paragraaf 1.2), maar de conclusies zijn hierdoor niet veranderd.

Per 1 januari is de Omgevingswet in werking getreden. Daarmee zijn de namen van normen gewijzigd in 'Omgevingswaarden'. Op de website Risico's van Stoffen blijven we gemakshalve de term 'MKN' en 'norm' gebruiken. Omwille van de leesbaarheid spreken we ook in dit advies over 'MKN's' en 'normen'. De hier afgeleide i-MKN's zijn echter advieswaarden en hebben geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van waterkwaliteitsnormen (zie ook Hoofdstuk 6).

1.2 Werkwijze

1.2.1 Algemeen

De afleiding van de indicatieve risicogrenzen voor oppervlaktewater is beschreven in de vernieuwde online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieukwaliteitsnormen op de website Risico's van Stoffen¹. Deze handleiding is gebaseerd op de Europese en nationale werkwijze voor het afleiden van gedegen waterkwaliteitsnormen voor de Kaderrichtlijn water (KRW). Deze nieuwe handleiding is gepubliceerd tussen aanvraag en afronding van het advies. De werkwijze is grotendeels gelijk gebleven ten opzichte van de vorige handleiding (De Poorter et al., 2015). Er is wel een wijziging in de veiligheidsfactoren

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

voor de i-MAC-MKN_{zoet, eco}, deze zijn in lijn gebracht met de huidige Europese KRW-guidance. Voor de afleiding van gezondheidkundige risicogrenzen (i-MTR_{oraal}, zie onder 1.2.2) is de nieuwe handleiding nog in voorbereiding en is gebruik gemaakt van (De Poorter et al., 2015).

De i-JG-MKN is de concentratie in het oppervlaktewater die bij langdurige blootstelling geen nadelige effecten op het ecosysteem en de voedselketen veroorzaakt. De i-MAC-MKN is de concentratie in het oppervlaktewater die bij kortdurende blootstelling geen ecotoxicologische effecten veroorzaakt.

Een overzicht met afkortingen gebruikt in deze rapportage is gegeven in Bijlage 1.

1.2.2 Voedselketeneffecten

Afhankelijk van de stofeigenschappen, moeten effecten op de voedselketen worden meegenomen bij het afleiden van de i-JG-MKN. De i-JG-MKN_{water, voedselketen} is de concentratie in water waarbij er geen gezondheidkundige effecten zijn te verwachten als gevolg van het eten van vis. De i-JG-MKN_{water, voedselketen} wordt berekend met behulp van een gezondheidkundige risicogrens, het indicatieve humane Maximaal Toelaatbare Risiconiveau voor orale blootstelling (i-MTR_{oraal}) en een bioconcentratiefactor (BCF). De BCF is een maat voor de opname van de stof uit water door vissen. Het i-MTR_{oraal} geeft aan welke hoeveelheid van een stof mensen dagelijks mogen binnenkrijgen zonder dat ze schadelijke effecten op hun gezondheid ondervinden. In lijn met de herziene handleiding mag de voedselketenroute ten hoogste 20% bijdragen aan de totale inname (allocatiefactor 0,2). Verder wordt gerekend met een lichaamsgewicht van 70 kg en een dagelijkse vis- of schelpdierconsumptie van 115 gram. In formule:

$$i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}} = \frac{0,2 \times i\text{-MTR}_{\text{oraal}} \times 70}{0,115} \quad (1)$$

$$i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}} = \frac{i\text{-MKN}_{\text{humaan, voedsel}}}{\text{BCF}} \quad (2)$$

Voor elk van de stoffen in dit advies dient de i-JG-MKN_{water, voedselketen} meegenomen te worden, vanwege de (verdenking van) carcinogeniteit, mutageniteit en/of reproductie toxiciteit. Daarom zijn in het kader van dit advies ook i-MTR_{oraal} afgeleid voor acrylamide, N-(hydroxymethyl)acrylamide en 2-methylimidazole.

1.2.3 Geraadpleegde bronnen

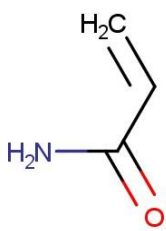
Voor alle stoffen zijn de standaard bronnen geraadpleegd, dat wil zeggen de REACH-registratiedossiers en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024). Voor acrylamide is een Europese risicobeoordeling (EU-RAR) opgesteld in het kader van het voormalige bestaande stoffenbeleid, de gegevens hiervan zijn ook meegenomen in dit advies (EC, 2002). Voor de andere stoffen zijn geen aanvullende bronnen beschikbaar.

2 Acrylamide

2.1 Identiteit en stoffeigenschappen

Acrylamide is het monomeer van polyacrylamide, dat veel wordt gebruikt als verdikkingsmiddel (vlokmiddel), bijvoorbeeld in de landbouw, in waterzuiveringen en de olie- en gasindustrie. In Tabel 2-1 en Tabel 2-2 zijn de identiteit en stoffeigenschappen weergegeven. Verdere details staan in Bijlage 2.

Tabel 2-1. Identiteit en classificatie acrylamide.

Stofnaam	Acrylamide
IUPAC-naam	Acrylamide
Synoniemen	Acrylic amide, Propenamide, 2-Propenamide, prop-2-enamide
CAS-nummer	79-06-1
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidskundig)	Geharmoniseerde classificatie als o.a. H340 Muta. 1B H361f Repr. 2 H350 Carc. 1B H372 STOT RE 1 De classificaties van de stof triggeren de afleiding van de i-MKN _{water, voedselketen}
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Substance of Very High Concern (SVHC) en opgenomen op de kandidaatslijst voor autorisatie. Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₃ H ₅ NO
Smiles	O=C(N)C=C
Structuurformule	

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

Eigenschap	Waarde	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	71,09	EC (2002)
Versijningsvorm	Vaste stof	ECHA (2024a)
Oplosbaarheid in water [g/L]	2155	EC (2002)
Dampspanning [Pa]	0,9	EC (2002)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	2,97 *10 ⁻⁵	EC (2002)

Eigenschap	Waarde	Referentie
Octanol/water partitiecoëfficiënt [log K _{ow}]	-1,0	EC (2002)
Afbreekbaarheid	~100%	EC (2002)
Log K _{oc} [L/kg]	-0,71	EC (2002)

Het programma Epi Suite (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar water, is die verdeling 99,8% in water, 0,2% in sediment en 0% naar lucht.

2.2 Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater

2.2.1 Voedselketenroute

Op basis van de geharmoniseerde classificaties als carcinogeen, mutageen en toxisch voor reproductie, moet de voedselketenroute worden meegenomen. Op basis van toxicologische gegevens is door het RIVM een i-MTR_{oraal} afgeleid van 0,22 ng/kg lichaamsgewicht per dag (Bijlage 5). Op basis van deze waarde en een hoogste experimentele BCF van 2,53 L/kg is een i-JG-MKN_{water, voedselketen} berekend van 0,011 µg/L.

2.2.2 Ecotoxiciteit

Voor het afleiden van de i-MKN_{eco} is gebruik gemaakt van de EU-RAR (EC, 2002), het REACH-registratiedossier (ECHA, 2024a) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024). Alle drie de bronnen bevatten relevante studies naar ecotoxiciteit.

De acute dataset bevat gegevens voor bacteriën, insecten, mollusken, algen, kreeftachtigen, vissen en amfibieën. De chronische dataset bevat gegevens voor insecten, algen, kreeftachtigen, vissen en amfibieën. Dit betekent dat beide datasets compleet zijn en gegevens bevatten voor de drie basisgroepen algen, kreeftachtigen en vissen (voor details zie Bijlage 2).

De laagste gevonden acute toxiciteitswaarde is 19,3 mg/L uit een 96-uurs studie met de kreeftachtige *Americamysis bahia* uit de US ECOTOX Knowledgebase. De studie wordt niet genoemd in de EU-RAR uit 2002. Op basis van de referentie lijkt de studie afkomstig uit een registratiedossier dat bij de US EPA is ingediend en mogelijk was dit rapport niet beschikbaar voor de opstellers van de EU-RAR. De studie wordt nu meegenomen voor de afleiding van een indicatieve norm.

De laagste chronische toxiciteitswaarde is de NOEC van 0,5 mg/L voor de amfibie *Xenopus laevis*. Deze waarde is afkomstig uit een 96-uurs studie met embryo's. Dit is een kortdurende studie, maar er is wel een gevoelig levensstadium getest. Volgens de Europese KRW-guidance kan deze test dan ook een indicatie geven van chronische effecten, maar is de tijdsduur te kort om de eindpunten als echte chronische eindpunten te beschouwen (EC, 2018). Omdat het waarschijnlijk is dat bij een langere tijdsduur een lagere NOEC gevonden wordt, is er een extra

veiligheidsfactor van 10 toegepast. Dit betekent dat de $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ afgeleid wordt met een veiligheidsfactor van 100 in plaats van 10 op de laagste NOEC. Dit levert een $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ van 5,0 $\mu\text{g/L}$. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{zout, eco}}$ wordt afgeleid met een extra factor van 10 en bedraagt 0,50 $\mu\text{g/L}$. Beide waarden zijn hoger dan de $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ van 0,011 $\mu\text{g/L}$ (zie paragraaf 2.2.1)

De $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ wordt bepaald aan de hand van de laagste acute $L(E)C_{50}$ en een veiligheidsfactor. Met de LC_{50} van 19,3 mg/L en een veiligheidsfactor van 10, levert dit een $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ van 1,9 mg/L. De $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}}$ wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,19 mg/L.

Ter informatie wordt opgemerkt dat het REACH-registratiedossier een Predicted No Effect Concentration (PNEC)² vermeldt van 32 $\mu\text{g/L}$, afgeleid met een veiligheidsfactor van 1000. Waarschijnlijk is de NOEC voor algen van 32 mg/L als uitgangspunt gebruikt, het is onduidelijk waarom de lagere chronische waarden voor vissen, kreeftachtigen en amfibieën niet zijn meegenomen bij het bepalen van de PNEC.

2.3 Conclusies

De voedselketenroute is bepalend voor de $i\text{-JG-MKN}$. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet}}$ en de $i\text{-JG-MKN}_{\text{zout}}$ zijn beide 0,011 $\mu\text{g/L}$. De $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ is 1,9 mg/L, de $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}}$ is 0,19 mg/L (190 $\mu\text{g/L}$).

Er wordt opgemerkt dat de $i\text{-MAC-MKN}$'s vele malen hoger zijn dan de $i\text{-JG-MKN}$. De relevantie van de $i\text{-MAC-MKN}$ is daarmee beperkt; een eenmalige piek van die hoogte zal leiden tot overschrijding van de $i\text{-JG-MKN}$.

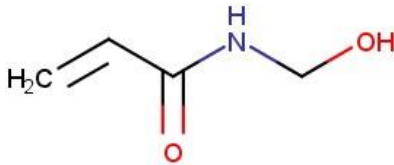
² Concentratie waarbij er geen nadelige effecten op het milieu verwacht worden. Een PNEC is vergelijkbaar met een $i\text{-JG-MKN}$, maar is enkel gebaseerd op directe ecotoxiciteit.

3 N-(hydroxymethyl)acrylamide

3.1 Identiteit en stofeigenschappen

N-(hydroxymethyl)acrylamide wordt toegepast als monomeer bij de productie van polymeren. Het zorgt voor de verbinding tussen polymeerketens (crosslinking). De stof wordt onder andere toegepast in lijmen en coatings. In Tabel 3-1 en Tabel 3-2 zijn de identiteit en stofeigenschappen weergegeven. Verdere details staan in Bijlage 3.

Tabel 3-1. Identiteit en classificatie N-(hydroxymethyl)acrylamide.

Stofnaam	N-(hydroxymethyl)acrylamide
IUPAC-naam	N-(hydroxymethyl)acrylamide
Synoniemen	N-Methylolacrylamide, N-Methanolacrylamide, Monomethylolacrylamide, NMA
CAS-nummer	924-42-5
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidskundig)	Geharmoniseerde classificatie als H340 Muta. 1B H350 Carc. 1B H372 STOR Re 1 De classificaties van de stof triggeren de afleiding van de i-MKN _{water, voedselketen}
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Voorgedragen voor identificatie als SVHC ³ Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₄ H ₇ NO ₂
Smiles	OCNC(=O)C=C
Structuur-formule	

³ <https://echa.europa.eu/rmoa/-/dislist/details/0b0236e1854fbf09>

Tabel 3-2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen van N-(hydroxymethyl)acrylamide en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	101,11	US EPA (2000-2012)
Verschijningsvorm	Vloeistof	ECHA (2024b)
Oplosbaarheid in water [g/L]	1000	ECHA (2024b)
Dampspanning [Pa]	0,0273	US EPA (2000-2012)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	9,58*10 ⁻⁷	US EPA (2000-2012)
Octanol/water partitievoëfficiënt [log K _{ow}]	-1,81	ECHA (2024b)
Afbreekbaarheid	51,9% (Not readily biodegradable)	ECHA (2024b)
Log K _{oc} [L/kg]	-0,513	US EPA (2000-2012)

Het programma Epi Suite (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 99,8% in water, 0,19% in sediment, 0,01% in bodem en 0% in lucht.

3.2 Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater

3.2.1 Voedselketenroute

Op basis van de geharmoniseerde classificaties als carcinogeen, mutageen en toxisch voor reproductie, moet de voedselketenroute worden meegenomen. Op basis van toxicologische gegevens is door RIVM een i-MTR_{oraal} afgeleid van 0,020 µg/kg lichaamsgewicht per dag (zie Bijlage 6). Met deze waarde en een BCF van 3,162 L/kg, is een i-JG-MKN_{water, voedselketen} berekend van 0,77 µg/L.

3.2.2 Ecotoxiciteit

Voor het afleiden van de i-MKN_{eco} is gebruik gemaakt van het REACH-registratiedossier (ECHA, 2024b) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024).

Het aantal relevante studies is zeer beperkt, er is alleen een acute studie met vissen beschikbaar. In het REACH-registratiedossier worden nog een aantal studies gegeven met acrylamide, waarvan N-(hydroxymethyl)acrylamide een derivaat is. Het is echter niet duidelijk of de ecotoxiciteitsstudies met acrylamide representatief zijn voor N-(hydroxymethyl)acrylamide.

De enige toxiciteitswaarde is een acute LC₅₀ van 890 mg/L uit een 96-uurs studie met *Oncorhynchus mykiss*. In deze situatie wordt de i-JG-MKN_{zoet, eco} afgeleid met een veiligheidsfactor van 10.000. Dit levert een i-JG-MKN_{zoet, eco} van 89 µg/L. De berekende i-JG-MKN_{water, voedselketen} is echter lager met 0,77 µg/L. Deze waarde bepaalt daarom de i-JG-MKN_{zoet} en i-JG-MKN_{zout}.

Ter informatie wordt opgemerkt dat het REACH-registratiedossier een PNEC vermeldt van 32 µg/L, dit is de PNEC voor acrylamide. Voor meer informatie over deze PNEC, zie paragraaf 2.2.2.

De i-MAC-MKN_{zoet, eco} wordt bepaald aan de hand van de acute LC₅₀ van 890 mg/L en een veiligheidsfactor van 1000. Dit levert een i-MAC-MKN_{zoet, eco} van 0,89 mg/L. De i-MAC-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,089 mg/L.

3.3 Conclusies

De voedselketenroute is bepalend voor de i-JG-MKN. De i-JG-MKN_{zoet} en de i-JG-MKN_{zout} zijn beide 0,77 µg/L. De i-MAC-MKN_{zoet, eco} is 0,89 mg/L, de i-MAC-MKN_{zout, eco} is 0,089 mg/L (89 µg/L).

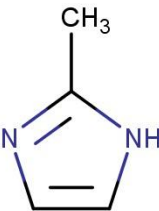
Er wordt opgemerkt dat de i-MAC-MKN vele malen hoger zijn dan de i-JG-MKN. De relevantie van de i-MAC-MKN is daarmee beperkt; een eenmalige piek van die hoogte zal leiden tot overschrijding van de i-JG-MKN.

4 2-Methylimidazole

4.1 Identiteit en stofeigenschappen

2-Methylimidazole wordt toegepast in de industrie als katalysator voor polymerisatieprocessen en als hulpmiddel, daarnaast wordt het gebruikt bij de productie van geneesmiddelen. Mogelijk is de stof werkzaam als fungicide, net als andere imidazolen, maar hierover is geen concrete informatie gevonden. In Tabel 4-1 en Tabel 4-2 zijn de identiteit en stofeigenschappen weergegeven. Verdere details staan in Bijlage 4.

Tabel 4-1. Identiteit en classificatie 2-methylimidazole.

Stofnaam	2-Methylimidazole
IUPAC-naam	2-methyl-1H-imidazole
Synoniemen	2-methylglyoxaline
CAS-nummer	693-98-1
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidskundig)	Geharmoniseerde classificatie als: H360Df Repr 1B. De classificatie van de stof triggert de afleiding van de i-MKN _{water, voedselketen}
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Substance of Very High Concern (SVHC) en opgenomen op de kandidaatslijst voor autorisatie. Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₄ H ₆ N ₂
Smiles	CC1=NC=CN1
Structuur-formule	

Tabel 4-2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen van 2-methylimidazole en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	82,1	
Versijningsvorm	Vaste stof	ECHA (2024c)
Oplosbaarheid in water [g/L]	267	ECHA (2024c)
Dampspanning [Pa]	0,04-1,1	ECHA (2024c)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,42	ECHA (2024c)
Octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	0,22	ECHA (2024c)
Afbreekbaarheid	67% (Readily biodegradable)	ECHA (2024c)

Eigenschap	Waarde	Referentie
Log K _{oc} [L/kg]	2,64-2,97 (pH 9-5)	ECHA (2024c)
pK _a	7,86-7,89	ECHA (2024c)

Het programma Epi Suite (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 99,7% in water, 0,32% in sediment, 0,016% in lucht en 0,008% in bodem.

4.2 Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater

4.2.1 Voedselketenroute

Op basis van de geharmoniseerde classificaties als toxisch voor reproductie moet de voedselketenroute worden meegenomen. Op basis van toxicologische gegevens heeft het RIVM een i-MTR_{oraal} afgeleid van 0,040 µg/kg lichaamsgewicht per dag (zie Bijlage 7). Op basis van deze waarde en een BCF van 3,162 L/kg is een i-JG-MKN_{water, voedselketen} berekend van 1,54 µg/L.

4.2.2 Ecotoxiciteit

Voor het afleiden van de i-MKN_{eco} is gebruik gemaakt van het REACH-registratiedossier (ECHA, 2024c) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024). Het REACH registratiedossier vermeldt geen PNEC.

De acute dataset bevat studies voor algen, kreeftachtigen en vissen. De chronische dataset bevat enkel gegevens voor algen.

De laagste waarde voor acute toxiciteit is een EC₅₀ van 28 mg/L uit een 72-uurs studie met de alg *Pseudokirchneriella subcapitata*. Voor chronische toxiciteit is een 72-uurs NOEC van 10 mg/L beschikbaar voor *P. subcapitata*. De i-JG-MKN_{zoet, eco} wordt afgeleid met een veiligheidsfactor van 1.000 op de NOEC. Dit levert een i-JG-MKN_{zoet, eco} van 10 µg/L. De i-JG-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 op de i-JG-MKN_{zoet} en is 1,0 µg/L. De i-JG-MKN_{zoet, eco} is hoger dan de i-JG-MKN_{water, voedselketen}.

De i-MAC-MKN_{zoet, eco} wordt bepaald aan de hand van de laagste acute L(E)C₅₀ en een veiligheidsfactor. Omdat het niet kan worden uitgesloten dat 2-methylimidazole werkzaam is als fungicide, is een veiligheidsfactor van 100 toegepast. Met de LC₅₀ van 28 mg/L levert dit een i-MAC-MKN_{zoet, eco} van 0,28 mg/L. De i-MAC-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,028 mg/L.

4.3 Conclusies

De voedselketenroute is bepalend voor de i-JG-MKN_{zoet}. De i-JG-MKN_{zoet} is 1,5 µg/L. Directe toxiciteit is de bepalende route voor zout water. De i-JG-MKN_{zout} is 1,0 µg/L.

De i-MAC-MKN_{zoet, eco} is 0,28 mg/L, de i-MAC-MKN_{zout, eco} is 0,028 mg/L (28 µg/L).

5 Discussie en conclusies

In dit advies worden indicatieve waterkwaliteitsnormen voorgesteld voor drie stoffen. Tabel 5-1 geeft een samenvatting van de voorgestelde waarden voor zoet- en zoutwater. Deze gelden voor zowel opgeloste concentraties als voor totaalconcentraties in monsters zonder filtratie.

Voor acrylamide waren voldoende gegevens beschikbaar en kon worden volstaan met relatief lage veiligheidsfactoren. Voor de stof N-(hydroxymethyl)acrylamide werd slechts een enkele studie met vissen aangetroffen. Voor 2-methyl-imidazole ontbraken chronische ecotoxiciteitsgegevens voor vissen en kreeftachtigen. Voor beide stoffen zijn daarom relatief hoge veiligheidsfactoren gebruikt en zouden de normen beter onderbouwd kunnen worden als er aanvullende experimentele gegevens beschikbaar zouden komen. Voor acrylamide en N-(hydroxymethyl)acrylamide is de voedselketenroute bepalend voor de indicatieve JG-MKN's, voor 2-methyl-imidazole geldt dit enkel voor zoet water.

Alle drie de stoffen in dit advies zijn Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). De Nederlandse overheid streeft er naar ZZS uit de leefomgeving te weren. Daarom geldt voor deze stoffen een minimalisatieverplichting.

Tabel 5-1. Overzicht van voorgestelde indicatieve waterkwaliteitsnormen. Alle waarden gelden voor zowel de opgeloste concentratie als de totaalconcentratie. Alle waarden zijn afgerond op twee significante cijfers. LET OP: de eenheid verschilt per stof en per norm.

Stof	i-JG-MKN	i-MAC-MKN
zoet oppervlaktewater		
Acrylamide	0,011 µg/L	1,9 mg/L
N-(hydroxymethyl)acrylamide	0,77 µg/L	0,89 mg/L
2-methylimidazole	1,5 µg/L	0,28 mg/L
zout oppervlaktewater		
Acrylamide	0,011 µg/L	0,19 mg/L
N-(hydroxymethyl)acrylamide	0,77 µg/L	89 µg/L
2-methylimidazole	1,0 µg/L	28 µg/L

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 besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl). Het voorstel wordt als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Het ministerie kan het RIVM-advies gebruiken om indicatieve waterkwaliteitsnormen vast te stellen. Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

Referenties

- Chan P, Sills R, Kissling G, Nyska A, Richter W. 2008. Induction of thyroid and liver tumors by chronic exposure to 2-methylimidazole in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Archives of toxicology* 82 (6): 399-412.
- De Poorter L, van Herwijnen R, Janssen P, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM Rapport 2015-0057.
- EC. 2002. European Union Risk Assessment Report Acrylamide. CAS: 79-06-1. EINECS: 201-173-7. 1st Priority List Volume: 24. EUR 19835 EN. EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE.
- EC. 2018. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Guidance Document No. 27. Updated version 2018. Document endorsed by EU Water Directors at their meeting in Sofia on 11-12 June 2018. Brussel: Europese Commissie.
- ECHA. 2012. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R. 8: Characterisation of Dose [Concentration] - Response for Human Health. ECHA Helsinki.
- ECHA. 2018. Opinion of the committee for risk assessment on a dossier proposing harmonized classification and labelling at EU level of N-(hydroxymethyl)acrylamide; methylolacrylamide (NMA). Beschikbaar via <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/ec61c799-4adf-763d-05a7-67cabf74e9d1>.
- ECHA. 2024a. Registratiedossier Acrylamide. Eerste publicatie 17 februari 2011. Laatste wijziging 9 Mei 2023. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15534>. Geraadpleegd: 19 Juli 2021 en 4 Januari 2024.
- ECHA. 2024b. Registratiedossier N-(hydroxymethyl)acrylamide. Eerste publicatie 18 Maart 2011. Laatste wijziging 26 April 2022. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15038>. Geraadpleegd: 19 Juli 2021 en 4 Januari 2024.
- ECHA. 2024c. Registratiedossier 2-methylimidazole. Eerste publicatie 16 Juli 2013. Laatste wijziging 31 Mei 2021. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/5866>. Geraadpleegd: 19 Juli 2021 en 4 Januari 2024.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. 2015. Scientific opinion on acrylamide in food. *Efsa Journal* 13 (6): 4104.
- Gezondheidsraad. 2006. Acrylamide; Health-based calculated occupational cancer risk values. Den Haag:
- Gezondheidsraad. 2012. Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen. Den Haag, Gezondheidsraad. Publicatienr. 2012/16.
- Gezondheidsraad. 2014. Briefadvies Acrylamide. Den Haag:
- IARC. 1994. IARC Monographs on the Evaluations of Carcinogenic Risks to Humans.
- JECFA. 2011. Safety evaluation of certain contaminants in food: prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization.

- Linders JB. 1990. Risicobeoordeling voor de mens bij blootstelling aan stoffen. Uitgangspunten en veronderstellingen. RIVM Rapport 725201003.
- National Toxicology Program. 1989. NTP toxicology and carcinogenesis studies of N-methylolacrylamide (CAS no. 924-42-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program technical report series 352: 1-204.
- RAC. 2017. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 2-methylimidazole. <https://echa.europa.eu/documents/10162/47c5f285-5a25-6f03-786d-00c5c50a0b98>.
- US EPA. 2000-2012. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. (computer programma). Versie 4.11.
- US EPA. 2010. Toxicological Review of Acrylamide (CAS No. 79-06-1) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-07.
- US EPA. 2024. ECOTOX Knowledgebase. <https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>. Geraadpleegd: 12-25 Juli 2021 en 4 Januari 2024.

Bijlage 1. Afkortingen

Normtypen

i-JG-MKN _{water, voedselketen}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor water op basis van effecten in de voedselketen
i-JG-MKN _{zoet}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater
i-JG-MKN _{zout}	
i-JG-MKN _{zoet, eco}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater op basis van ecotoxiciteit
i-JG-MKN _{zout, eco}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van acute ecotoxiciteitsgegevens
i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van chronische ecotoxiciteitsgegevens
i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van chronische ecotoxiciteitsgegevens
i-MAC-MKN _{zoet, eco}	indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet oppervlaktewater (altijd gebaseerd op ecotoxiciteit)
i-MAC-MKN _{zout, eco}	

Overige afkortingen

AF	assessment factor
BCF	bioconcentratiefactor
BMDL	Bench Mark Dose (BMD) Limiet, 95% ondergrens van het betrouwbaarheidinterval rond de BMD
CLP	Classification, Labelling and Packaging
DN(M)EL	Derived No (Minimum) Effect Level
DT ₅₀	Halfwaardetijd
EC ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt
E _r C ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt op groeisnelheid (r)
HED	Humane Effect Doserig
(i)-HL	(indicatief) Humane Limietwaarde
LC ₅₀	concentratie die 50% sterfte veroorzaakt
Ig	lichaamsgewicht
Log K _{oc}	log van de verdelingscoëfficiënt tussen water en organisch
Log K _{ow}	koolstof log van de verdelingscoëfficiënt tussen water en octanol
KRW	Kaderrichtlijn Water
(i)-MTR	(indicatief) Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
MW	molecuulgewicht
N(L)OAE	No (Low) Observed Adverse Effect Level
NOEC	No Observed Effect Concentration
NOE _r C	No Observed Effect Concentration voor groeisnelheid (r)
pK _a	dissociatieconstante
PNEC	Predicted No Effect Concentration
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

SVHC	Substance of Very High Concern
TTC	Toxicological Treshold of Concern
US EPA	United States Environmental Protection Agency
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN Acrylamide

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Table 6-1

Stofnaam	Acrylamide
IUPAC-naam	Acrylamide
Synoniemen	Acrylic amide, Propenamide, 2-Propenamide, prop-2-enamide
CAS-nummer	79-06-1
Stofgroep volgens EPIWin	Acrylamides
Bekend gebruik	Monomeer voor polyacrylamide, dit kent een gebruik in o.a. de landbouw, waterzuiveringen en olie- en gasindustrie
Classificatie/ trigger voedselketen	Geharmoniseerd geclassificeerd als o.a. H340 Muta. 1B H361f Repr. 2 H350 Carc. 1B H372 STOT RE 1 De classificaties van de stof triggeren de afleiding van MKN _{water, voedselketen}
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Substance of very high concern (SVHC) en opgenomen op de kandidaatslijst voor autorisatie. Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₃ H ₅ NO
Smiles	O=C(N)C=C
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Molecuulgewicht [g/mol]	71,09		EC (2002)
Verschijningsvorm	Vaste stof	Bij 20°C en 1013 hPa	ECHA (2024a)
Smeltpunt [°C]	84,5	±0,3°C	EC (2002)
Kookpunt [°C]	125	Bij 25 mm Hg /33 hPa	EC (2002)
Oplosbaarheid in water [g/L]	2155	Bij 30°C en pH 7	EC (2002)
Log K _{ow}	-1,0	Waarden variëren tussen	EC (2002)

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
		-1,24 en 1,65 (6 studies)	
Dampspanning [Pa]	0,9	Bij 25°C. 2.000 Pa bij 25°C voor een 50% oplossing (in water), onduidelijk wat de bijdrage van water hieraan is	EC (2002)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	2,97 *10 ⁻⁵	Bij 25°C	EC (2002)
pK _a	-		

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Afbreekbaarheid	~100%	Readily biodegradable bij lagere concentraties (<2 mg/L)	EC (2002)
DT50 hydrolyse	-	Van acrylamide wordt gemeld dat het hydrolyseert in water onder sterk zure of alkalische omstandigheden.	EC (2002)
DT50 water/sediment	-		
Log K _{oc} [L/kg]	-0,71	Berekend vanuit de log K _{ow} van -1,0	EC (2002)
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	0,26-2,53	Experimentele waarden voor drie soorten	EC (2002)
	3,162	Default schatting	EPA (2000- 2012)

4. TOXICITEIT

4.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-MTR_{oraal}

i-MTR _{kanker, oraal}	Referentie
0,22 ng/kg lg per dag (additioneel kankerrisico 10 ⁻⁶ voor oppervlaktewater) 0,022 µg/kg lg per dag (additioneel kankerrisico 10 ⁻⁴ voor bodem, grondwater)	Zie bijlage 5

4.1 Ecotoxiciteit

ACUUT					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Bacteriën¹					
Insecten					
<i>Paratanytarsus parthenogeneticus</i>	48h	EC50	230		US EPA (2024)
Mollusken					
<i>Crassostrea virginica</i>	48h	EC50	153	zoutwatersoort	US EPA (2024)
Algen					
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72h	ErC50	>50		ECHA (2024a)
Kreeftachtigen					
<i>Americamysis bahia</i>	96h	LC50	19,3	zoutwatersoort	US EPA (2024)
<i>Daphnia magna</i>	48h	EC50	98		ECHA (2024a)
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>	96h	LC50	55,4		US EPA (2024)
Vissen					
<i>Carassius auratus</i>	96h	LC50	160		EC (2002)
<i>Danio rerio</i>	24h	LC50	27,69	Studie met embryos	US EPA (2024)
<i>Heteropneustes fossilis</i>	48h	LC50	87		EC (2002)
<i>Lepomis macrochirus</i>	96h	LC50	100		EC (2002)
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96h	LC50	110		EC (2002)
Osteichthyes	72h	LC50	140		US EPA (2024)
<i>Pimephales promelas</i>	96h	LC50	109		US EPA (2024)
<i>Rasbora heteromorpha</i>	96h	LC50	130	zoutwatersoort	EC (2002)
<i>Salmo trutta</i>	48h	LC50	400		EC (2002)
Amfibiën					
<i>Xenopus Laevis</i>	96h	EC50	30		US EPA (2024)

1: Er zijn een aantal gegevens beschikbaar voor de toxiciteit van acrylamide op bacteriën. Dit betreft hoge effect concentraties. Deze studies bevatten geen relevante eindpunten en zijn daarom niet weergegeven.

CHRONISCH					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72h	NOErC	16		ECHA (2024a)
Kreeftachtigen					

CHRONISCH					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmer-king	Ref.
<i>Americamysis bahia</i>	28d	NOEC	2,04	Zoutwater soort	ECHA (2024a)
Vissen¹					
<i>Cyprinus carpio</i>	28d	NOEC	≥5		ECHA (2024a)
<i>Pimephales promelas</i>	33d	NOEC	2,86		US EPA (2024)
Amfibieën					
<i>Xenopus laevis</i> ²	96h	NOEC	0,50	groei; Studie met embryos (LOEC/10)	US EPA (2024)

1: Ook een 5d NOEC van 15,64 mg/L voor vissen is beschikbaar, bepaald in een test met *Danio sp.* embryo's. Omdat de test niet uitgevoerd is conform OECD guideline 212, is het onduidelijk of de uitkomsten toe te wijzen zijn aan chronische effecten. Deze gegevens zijn daarom niet meegenomen in normstelling.

2: De studie met *Xenopus laevis* levert de laagste chronische toxiciteitswaarde. Gezien de tijdsduur van de test in relatie tot de levenscyclus worden de eindpunten volgens de Europese KRW-guidance als acuut beschouwd, hoewel sublethale effecten wel een indicatie zijn voor chronische toxiciteit (EC, 2018). Het is waarschijnlijk dat bij een langere tijdsduur een lagere NOEC gevonden wordt. Om deze reden wordt er bij de normafleiding niet gerekend met een extra factor 10 gebruikt om de i-JG-MKN_{zoet, eco} te bepalen (stap 6).

5. Afleiding i-risicogrenzen

i-JG-MKN_{zoet}

i-JG-MKN_{water, voedselketen}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	Afleiding van de i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt getriggerd	
2	i-JG-MKN _{huimaan, voedsel} = 26,8 ng/kg voedsel	$0,22 \times 70 \times 0,2 / 0,115 = 26,8 \text{ ng/kg voedsel}$
3	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 11 ng/L	$i\text{-JG-MKN}_{\text{huimaan, voedsel}} / \text{BCF} = 26,8 / 2,53 = 11 \text{ ng/L}$
4	De i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt gebruikt voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} en i-JG-MKN _{zout}	Ja, zie hieronder

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	

Stap	Vraag/statement	Resultaat
4	acute en chronische data	$i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-acute}} = L(E)C_{50,\text{min}} / AF = 19,3 / 1000 = 0,019 \text{ mg/L}$ $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-chronisch}} = NOEC_{\text{min}} / AF = 0,5 / 100 = 0,005 \text{ mg/L}$
5	data voor gehele acute en/of chronische basisset?	Ja → 6
6	NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis en NOEC beschikbaar voor soort met $L(E)C_{50,\text{min}}$	Ja → $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}} = i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-chronisch}} \times 10$ (zie studie met <i>Xenopus laevis</i>) = $0,005 \text{ mg/L} = 5 \text{ } \mu\text{g/L}$ → 8
7	niet van toepassing	
8	$i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}} = 0,005 \text{ mg/L} = 5,0 \text{ } \mu\text{g/L}$	

selectie $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet}}$

	Opmerking
$i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}} = 11 \text{ ng/L}$	
$i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}} = 5 \text{ } \mu\text{g/L}$	
De laagste bepaalt de $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet}}$: 11 ng/L	
$i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet}} = 11 \text{ ng/L}$	

$i\text{-JG-MKN}_{\text{zout}}$

selectie $i\text{-JG-MKN}_{\text{zout}}$

	Opmerking
$i\text{-JG-MKN}_{\text{voedselketen, water}} = 11 \text{ ng/L}$	
$i\text{-JG-MKN}_{\text{zout, eco}} = 0,50 \text{ } \mu\text{g/L}$	$i\text{-JG-MKN}_{\text{zout, eco}} = i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}} / 10 = 5 \text{ } \mu\text{g/L} / 10 = 0,50 \text{ } \mu\text{g/L}$
De laagste bepaalt de $i\text{-JG-MKN}_{\text{zout}}$: 11 ng/L	
$i\text{-JG-MKN}_{\text{zout}} = 11 \text{ ng/L}$	

$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}}$

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}} = 1,93 \text{ mg/L}$	$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}} = LC_{50,\text{min}} / AF = 19,3 / 10^4$

⁴ Volgens de herziene handleiding mag een veiligheidsfactor van 10 worden toegepast als de potentieel gevoelige soorten zijn getest (voor specifiek werkende stoffen) of als de variatie in de dataset beperkt is (standaarddeviatie van de log-getransformeerde $L(E)C_{50}$ -

i-MAC-MKN_{zout, eco}

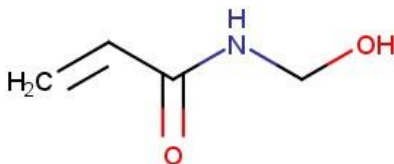
Stap	Resultaat	Opmerking
1	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 1,93 mg/L i-MAC-MKN_{zout, eco} = 0,193 mg/L	i-MAC-MKN _{zout, eco} = i-MAC-MKN _{zoet, eco} /10 = 1,93/10

waarden <0,5; voor niet-specifiek werkende stoffen). De standaarddeviatie van de gehele dataset is groter dan 0,5, maar zonder de relatief ongevoelige bacteriën voldoet de dataset wel aan de voorwaarde. Daarom is een factor van 10 toegepast.

Bijlage 3. Rapportageformulier i-MKN

N-(hydroxymethyl)acrylamide

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	N-(hydroxymethyl)acrylamide
IUPAC-naam	N-(hydroxymethyl)acrylamide
Synoniemen	N-Methylolacrylamide, N-Methanolacrylamide, Monomethylolacrylamide, NMA
CAS-nummer	924-42-5
Stofgroep volgens EPIWin	Acrylamides
Bekend gebruik	Monomeer voor productie polymeren. Onder meer voor bindmiddelen, lijmen en coatings.
Classificatie/ trigger voedselketen	Geharmoniseerd geclassificeerd als H340 Muta. 1B H350 Carc. 1B H372 STOT RE 1 De classificaties van de stof triggeren de afleiding van MKN _{water, voedselketen}
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Voorgedragen voor identificatie als SVHC Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₄ H ₇ NO ₂
Smiles	OCNC(=O)C=C
Structuurformule	 H₂C= CH- C- NH- CH₂OH

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Molecuulgewicht [g/mol]	101,11		US EPA (2000-2012)
Verschijningsvorm	Vloeistof	Bij 20°C en 1013 hPa	ECHA (2024b)
Smeltpunt [°C]	-10 °C	Bij atm. druk	ECHA (2024b)
Kookpunt [°C]	-		ECHA (2024b)
Oplosbaarheid in water [g/L]	1000	Bij 25°C en pH 7	ECHA (2024b)
Log K _{ow}	-1,81	Geschatte waarde	ECHA (2024b)

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Dampspanning [Pa]	0,0273		US EPA (2000-2012)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	9,58*10 ⁻⁷	Bij 25°C (Bond estimation method)	US EPA (2000-2012)
	2,76*10 ⁻⁶	Berekend (Dampspanning x Molecuulgewicht)	
pK _a	-		ECHA (2024b)

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Afbreekbaarheid	51,9%	Na 28d (Not readily biodegradable)	ECHA (2024b)
DT50 hydrolyse	-	Informatie niet beschikbaar	ECHA (2024b)
DT50 water/sediment	-	Informatie niet beschikbaar	ECHA (2024b)
Log K _{oc} [L/kg]	-0,513	Geschatte waarde	US EPA (2000-2012)
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	3,162	Geschatte standaardwaarde voor stoffen met log K _{ow} <1	US EPA (2000-2012)

4. TOXICITEIT

4.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-MTR_{oraal}

i-MTR _{kanker, oraal}	Referentie
0,020 µg/kg lg per dag (additioneel kankerrisico 10 ⁻⁶ voor oppervlaktewater) 2,0 µg/kg lg per dag (additioneel kankerrisico 10 ⁻⁴ voor bodem, grondwater)	Zie bijlage 6

4.2 Ecotoxiciteit

ACUUT ¹					
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Vissen					
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96h	LC50	890		ECHA (2024b)

Er is gekeken of het programma ECOSAR een mogelijkheid biedt om een indruk te krijgen van de toxiciteit van deze stof voor kreeftachtigen en algen. De QSAR's in ECOSAR voor deze taxonomische groepen zijn echter gebaseerd op zeer weinig studies (drie voor kreeftachtigen en 1 voor algen) en kunnen niet worden gebruikt.

5. Afleiding i-risicogrenzen

i-JG-MKN_{zoet}

i-JG-MKN_{water, voedselketen}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	Afleiding van de i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt getriggerd	
2	i-JG-MKN _{huuman, voedsel} = 2,43 µg/kg voedsel	$0,02 \times 70 \times 0,2 / 0,115 = 2,43 \text{ µg/kg voedsel}$
3	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 0,77 µg/L	$i\text{-JG-MKN}_{\text{huuman, voedsel}} / \text{BCF} = 2,43 / 3,162 = 0,77 \text{ µg/L}$
4	De i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt gebruikt voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} en i-JG-MKN _{zout}	Ja, zie hieronder

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	acute en chronische data	$i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-acuut}} = L(E)C_{50,\text{min}} / AF = 890/10000 = 0,089 \text{ mg/L}$ $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-chronisch}} = NOEC_{\text{min}} / AF = \text{niet mogelijk}$
5	data voor gehele acute en/of chronische basisset?	Nee → 7
6	NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis en NOEC beschikbaar voor soort met $L(E)C_{50,\text{min}}$	N.v.t.
7	Is $NOEC_{\text{min}}$ voor dezelfde soort als $L(E)C_{50,\text{min}}$?	Nee → i-JG-MKN _{zoet, eco} = laagste van i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut} en i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch}
8	i-JG-MKN _{zoet, eco} = 0,089 mg/L = 89 µg/l	

selectie i-JG-MKN_{zoet}

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 0,77 µg/L	
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 0,089 mg/L	
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zoet} :	
i-JG-MKN_{zoet} = 0,77 µg/L	

i-JG-MKN_{zout}selectie i-JG-MKN_{zout}

	Opmerking
i-JG-MKN _{voedselketen, water} = 0,77 µg/L	
i- JG-MKN _{zout, eco} = 0,0089 mg/L = 8,9 µg/L	i- JG-MKN _{zout, eco} = i-JG-MKN _{zoet, eco} /10 = 0,089/10 = 0,0089 mg/L
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zout} :	
i-JG-MKN_{zout} = 0,77 µg/L	

i-MAC-MKN_{zoet, eco}

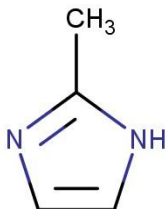
Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 0,89 mg/L	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = LC _{50,min} / AF = 890/1000 = 0,89 mg/l

i-MAC-MKN_{zout, eco}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 0,89 mg/L i-MAC-MKN_{zout, eco} = 0,089 mg/L = 89 µg/L	i-MAC-MKN _{zout, eco} = i-MAC-MKN _{zoet, eco} /10 = 0,89/10 = 0,089 mg/L

Bijlage 4. Rapportageformulier i-MKN 2-methylimidazole

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	2-Methylimidazole
IUPAC-naam	2-methyl-1H-imidazole
Synoniemen	2-methylglyoxaline
CAS-nummer	693-98-1
Stofgroep volgens EPIWin	Imidazoles
Bekend gebruik	Gebruikt in industrie (katalysator voor polymerisatie, hulpmiddel), grondstof voor de productie van antibiotica
Classificatie/ trigger voedselketen	Geharmoniseerd geclassificeerd als: H360Df Repr 1B. De geharmoniseerde classificatie voor reproductie triggert de afleiding van MKN _{water} , voedselketen
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Substance of very high concern (SVHC) en opgenomen op de kandidaatslijst voor autorisatie. Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₄ H ₆ N ₂
Smiles	CC1=NC=CN1
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Molecuulgewicht [g/mol]	82,1		
Verschijningsvorm	Vaste stof	Bij 20°C en 1013 hPa	ECHA (2024c)
Smeltpunt [°C]	142-145	Bij 1013 hPa	ECHA (2024c)
Kookpunt [°C]	267-268	Bij 1013 hPa	ECHA (2024c)
Oplosbaarheid in water [g/L]	267	Bij 20°C en pH 11,5	ECHA (2024c)
Log K _{ow}	0,22	Bij 25°C	ECHA (2024c)
Dampspanning [Pa]	0,04-1,1	Bij 20-50°C	ECHA (2024c)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,42	Bij 25°C	ECHA (2024c)
pK _a	7,86	Bij 25°C	ECHA (2024c)

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Afbreekbaarheid	Readily biodegradable	67% CO ₂ evolutie na 28d (o.b.v. OECD TG 301B)	ECHA (2024c)
DT50 hydrolyse	-	Hydrolyseert niet	ECHA (2024c)
DT50 water/sediment	-	Stof is readily biodegradable	ECHA (2024c)
Log K _{oc} [L/kg]	2,97/2,92/2,64	Geschatte waardes bij pH 5/7/9	ECHA (2024c)
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	3,162	Geschatte standaardwaarde voor stoffen met log K _{ow} <1	US EPA (2000-2012)

4. TOXICITEIT

4.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-MTR_{oraal}

i-MTR _{kanker, oraal}	Referentie
0,040 µg/kg lg per dag (additioneel kankerrisico 10 ⁻⁶ voor oppervlaktewater)	Zie bijlage 7
4,2 µg/kg lg per dag (additioneel kankerrisico 10 ⁻⁴ voor bodem, grondwater)	

4.2 Ecotoxiciteit

ACUUT					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	ErC50	256,3		ECHA (2024c)
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72h	EC50	28	Eindpunt: growth inhibition	US EPA (2024)
Kreeftachtigen					
<i>Daphnia magna</i>	48h	EC50	200		ECHA (2024c)
Vissen					
<i>Leuciscus idus</i>	96h	LC50	190		ECHA (2024c)
<i>Pimephales promelas</i>	96h	LC50	286		ECHA (2024c)

CHRONISCH					
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	ErC10	12,84		ECHA (2024c)
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72h	EC10	10	Eindpunt: growth inhibition; Afgelezen uit originele grafiek van de studie	US EPA (2024)

5. Afleiding i-risicogrenzen

i-JG-MKN_{zoet}

i-JG-MKN_{water, voedselketen}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	Afleiding van de i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt getriggerd	
2	i-JG-MKN _{humaan, voedsel} = 4,87 µg/kg voedsel	$2 \times 70 \times 0,04 / 0,115 = 4,87 \text{ µg/kg voedsel}$
3	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 1,54 µg/L	$i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}} / \text{BCF} = 4,87 / 3,162 = 1,54 \text{ µg/L}$
4	De i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt gebruikt voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} en i-JG-MKN _{zout}	

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	acute en chronische data	$i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-acute}} = L(E)C_{50,\text{min}} / \text{AF} = 28 \text{ mg/L} / 1000 = 28 \text{ µg/L}$ $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-chronisch}} = \text{NOEC}_{\text{min}} / \text{AF} = 10 \text{ mg/L} / 1000 = 0,01 \text{ mg/L} = 10 \text{ µg/L}$
5	data voor gehele acute en/of chronische basisset?	Ja → 6

Stap	Vraag/statement	Resultaat
6	NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis en NOEC beschikbaar voor soort met $L(E)C_{50,min}$	Nee → i-JG-MKN _{zoet, eco} = laagste van i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut} en i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch} → 8
7	niet van toepassing	
8	i-JG-MKN _{zoet, eco} = 10 µg/L	

selectie i-JG-MKN_{zoet}

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 1,54 µg/L	
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 10 µg/L	
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zoet} : 1,54 µg/L	
i-JG-MKN_{zoet} 1,54 µg/L	

i-JG-MKN_{zout}

selectie i-JG-MKN_{zout}

	Opmerking
i-JG-MKN _{voedselketen, water} = 1,54 µg/L	
i-JG-MKN _{zout, eco} = 1 µg/L	i-JG-MKN _{zout, eco} = i-JG-MKN _{zoet, eco} /10 = 10/10 = 1 µg/L
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zout} : 1 µg/L	
i-JG-MKN_{zout} 1 µg/L	

i-MAC-MKN_{zoet, eco}

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 0,28 mg/L	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = $L(E)C_{50,min} / AF = 28/100^5 = 0,28 \text{ mg/L}$

i-MAC-MKN_{zout, eco}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 0,28 mg/L i-MAC-MKN_{zout, eco} = 0,028 mg/L = 28 µg/L	i-MAC-MKN _{zout, eco} = i-MAC-MKN _{zoet, eco} /10 = 2,8/10 = 0,28 mg/L

⁵ Imidazolen hebben een fungicide werking

Bijlage 5. Afleiding i-MTR_{oraal} voor Acrylamide

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In onderstaande tabel staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties. De registrant heeft in het REACH registratiedossier wel een inhalatoire en dermale DMEL (Derived Minimum Effect Level) voor lange termijn blootstelling voor werknemers afgeleid (van respectievelijk 0,07 mg/m³ en 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per dag, op basis van een BMDL10 van 0,45 mg/kg lg per dag uit een rat carcinogeniteitsstudie), maar geen DNEL/DMEL voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking.

Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
EFSA 2015	BMDL10: 0,43 mg/kg lg per dag	Niet-neoplastische effecten op basis van axondegeneratie in de rat
	BMDL10: 0,17 mg/kg lg per dag (Voor risicobeoordeling dient MOE* minimaal 10 000 te zijn)	Neoplastische effecten op basis van adeno(carcinoma)s in de 'Harderian gland' in mannelijke muis
JECFA 2011	BMDL10: 0,18 mg/kg lg per dag	Neoplastische effecten op basis van tumoren in de 'Harderian gland' in mannelijke muis
EPA 2010	BMDL5: 0,27 mg/kg lg per dag	Niet-neoplastische effect op basis van zenuw degeneratie in de rat
	BMDL10: 0,15 mg/kg lg per dag, resulterend in een 'human oral slope factor' van 0,5 per mg/kg lg per dag. Rekening houdend met een mogelijke extra gevoeligheid op jonge leeftijd komt dit neer op een kankerrisico van 0,83 per mg/kg lg per dag.	Neoplastische effecten op basis van tumoren in de schildklier en scrotum in de mannelijke rat
Gezondheidsraad 2006/2014	Kankerrisico per dosis eenheid van 0,5 per mg/kg lg per dag	Neoplastische effecten op basis van tumoren in scrotum in de mannelijke rat

* Margin of Exposure: marge tussen blootstelling en BMDL10

Relevante toxicologische informatie

Acrylamide heeft een geharmoniseerde classificatie als

- Giftig bij inslikken (Acute Tox. 3),
- Schadelijk bij contact met huid (Acute Tox. 4),
- Veroorzaakt huidirritatie (Skin Irrit. 2),
- Veroorzaakt ernstige oogirritatie (Eye Irrit. 2),
- Kan een allergische huidreactie veroorzaken (Skin Sens. 1),
- Schadelijk bij inademing (Acute Tox. 4),
- Kan genetische schade veroorzaken (oraal) (Muta. 1B),
- Kan kanker veroorzaken (Carc. 1B),
- Veroorzaakt schade aan organen bij langdurige of herhaalde blootstelling (STOT RE 1) en
- Wordt ervan verdacht de vruchtbaarheid te schaden (Repr. 2).

Op basis van de classificatie Muta. 1B en Carc. 1B en van de aanwezigheid op de Kandidaatslijst voor REACH Bijlage XIV is de stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). Deze stof is ingedeeld in IARC klasse 2A "mogelijk carcinogeen voor de mens" op basis van voldoende bewijs vanuit dierstudies (IARC, 1994).

Toxicokinetiek

In 2015 heeft EFSA een wetenschappelijk opinie gepubliceerd over acrylamide in voeding (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain, 2015). Acrylamide wordt opgenomen via het gastro-intestinale systeem en snel getransporteerd naar weefsels. Acrylamide wordt gemetaboliseerd tot glycidamide, een reactieve epoxide welke beschouwd wordt ten grondslag te liggen aan de genotoxiciteit en carcinogeniteit van acrylamide.

Orale studies met herhaalde blootstelling

EFSA (2015) en US EPA (2010) hebben voor niet-neoplastische effecten een referentiewaarde afgeleid voor neurotoxiciteit bij mannelijke F344 ratten die twee jaar waren blootgesteld aan acrylamide in drinkwater van respectievelijk 0,43 mg/kg per dag (BMDL10) en 0,27 mg/kg per dag (BMDL5). Tevens worden nadelige effecten op de mannelijke voortplanting en ontwikkelingstoxiciteit benoemd als kritische, niet-neoplastische eindpunten voor blootstelling aan acrylamide.

Mutageniteit/Genotoxiciteit

In vitro genotoxiciteitstudies wijzen uit dat acrylamide een zwak mutageen is in zoogdiercellen, maar een effectief clastogeen. Glycidamide is een sterk mutageen en clastogeen. Het induceert mutaties via een DNA-adductmechanisme. In vivo is acrylamide duidelijk genotoxisch in somatische en kiemcellen. Het metabolisme van acrylamide tot glycidamide door CYP2E1 ligt ten grondslag aan de mutageniteit van acrylamide. Bij hoge concentraties kan acrylamide ook genmutaties induceren via een route waarbij ROS (Reactive oxygen species) worden gegenereerd en oxidatieve DNA-beschadiging optreedt (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain, 2015).

Carcinogeniteit

In studies waarin F344 ratten twee jaar via het drinkwater werden blootgesteld aan acrylamide, veroorzaakte acrylamide verhoogde incidenties van tumoren in o.a. schildklier, borst en scrotum. Op basis van de bevindingen in de mannelijke rat, heeft US EPA (2010) een BMDL10 van 0,15 mg/kg lg per dag afgeleid, resulterend in een humaan kankerrisico per dosis eenheid (unit risk) van 0,5 per mg/kg lg per dag, waarbij EPA opmerkt dat bij toepassing hiervan in de risicobeoordeling nog wel rekening gehouden moet worden met een mogelijke extra gevoeligheid voor kanker bij personen <16 jaar. Hiermee rekening houdend is de unit risk 0,83 per mg/kg lg per dag (US EPA, 2010). De Gezondheidsraad (2006,2014) kwam op basis van deze ratten studies ook tot een kankerrisico per dosis eenheid van 0,5 per mg/kg lg per dag. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (2015) daarentegen heeft voor neoplastische effecten een BMDL10 van 0,17 mg/kg lg per dag afgeleid op basis van verhoogde incidenties van 'Harderian gland' adenomas en adenocarcinomas in mannelijke B6C3F1 muizen die twee jaar waren blootgesteld aan acrylamide. Deze studie was niet aanwezig ten tijde van de US EPA beoordeling. De 'Harderian gland' is een orgaan dat niet aanwezig is in mensen. Desalniettemin beschouwt EFSA dit orgaan als relevant voor het oppikken van stoffen die zowel genotoxisch als carcinogeen zijn, en neemt de tumoren daarin toch mee als een conservatief eindpunt voor de beoordeling van het kankerrisico bij de mens. Dit is in lijn met JECFA (2011), die voor hetzelfde effect uitkwam op een BMDL10 van 0,18 mg/kg lg per dag.

Evaluatie

De beschikbare toxiciteitsstudies met herhaalde blootstelling voor acrylamide wijzen op carcinogeniteit als meest kritische effect. Zowel door EFSA als door EPA is voor dit eindpunt een BMDL10 afgeleid. EPA heeft de BMDL10 vervolgens omgezet naar een humane effect dosering (HED_{BMDL}) en daarna naar een kankerrisico bij levenslange blootstelling van 0,83 per mg/kg lg per dag. EFSA doet geen uitspraak over kankerrisico's, maar beschouwt voor genotoxisch carcinogenen een MOE (Margin of Exposure) van 10 000 of hoger "of low concern from a public health point of view".

Volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015) dienen bij de afleiding van een i-HL voor carcinogene stoffen beide zijden van schema 1 doorlopen te worden, waarna voor genotoxisch carcinogenen de uitkomst van de kankerrisicobenadering (rechterzijde) vergeleken dient te worden met de uitkomst van de limietwaarde-berekening voor het meest kritische drempel-effect (linkerzijde). Voor acrylamide levert de linkerzijde echter geen potentiële i-HL op omdat de ernst van het effect bij de BMDL10 (neurotoxiciteit) zodanig is dat volgens de handleiding dit niet gebruikt mag worden voor de afleiding van een i-HL. Resteert voor de linkerzijde een verkenning of de TTC toepasbaar is. Maar dat is in dit geval niet nodig, omdat voor de rechterzijde voldoende gegevens zijn om de kankerrisicobenadering toe te passen. Daarvoor wordt de volgende optie doorgerekend:

- lineaire extrapolatie op basis van de EFSA BMDL10 van 0,17 mg/kg lg per dag voor Harderian gland tumoren in mannelijke muizen,

en vervolgens worden de resulterende $i\text{-HL}'_{\text{Skanker,oraal}}$ vergeleken met de $i\text{-HL}'_{\text{Skanker,oraal}}$ o.b.v. de unit risk van 0,83 per mg/kg lg per dag zoals door EPA berekend voor de schildklier en scrotum tumoren in mannelijke ratten.

De doorrekening o.b.v. de EFSA BMDL10 (zie hieronder) resulteert in een $i\text{-HL}_{\text{kanker,oraal}}$ van 0,22 ng/kg lg per dag voor drink- en oppervlaktewater (op basis van een acceptabel risico van $1 \cdot 10^{-6}$) en van 22 ng/kg lg per dag voor bodem en grondwater (op basis van een acceptabel risico van $1 \cdot 10^{-4}$). Deze $i\text{-HL}'$ s zijn lager dan de overeenkomstige $i\text{-HL}'$ s o.b.v. de EPA unit risk (1,2 en 120 ng/kg lg per dag) en dienen derhalve als basis voor de i -risicogrenzen.

De dosering die leidt tot een additioneel kankerrisico wordt berekend met de volgende vergelijkingen (gebaseerd op Linders (1990), Gezondheidsraad (2012) en ECHA (2012)):

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

$$d_{\text{exp}} = d_{\text{exp,animal}} \times \frac{1}{\text{ASF}}$$

waarin:

- D_h^x : concentratie waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;
- I_{human} : geaccepteerd extra kankerrisico ($= 10^{-6}$ voor water en 10^{-4} voor bodem, grondwater);
- I_{exp} : tumorincidentie bij laagste tumorigene dosis in het proefdierexperiment;
- t_{exp} : duur van het proefdierexperiment in dagen;
- t_{life} : levensduur van proefdieren in dagen (muis = 750);
- t_{exposure} : blootstellingsduur in dagen;
- d_{exp} : laagste tumorigene dosis, aangepast naar blootstellingsduur van algemene bevolking (7 dagen per week);
- $d_{\text{exp,animal}}$: laagste tumorigene dosis in proefdierexperiment;
- ASF : assessment factor (default 7 voor muis naar mens (ECHA 2012))

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

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

Dit levert de volgende resultaten op voor acrylamide:

Duur blootstelling: 104 weken (=728 dagen), beschikbaar *ad libitum* in drinkwater

Laagste tumorigene dosis (of BMDL10, i.g.v. acrylamide): 0,17 mg/kg lg per dag

Tumorincidentie (BMDL10): 0,1

$$D_h^x = \frac{10^{-6} \text{ (of } 10^{-4})}{0,1} \times \frac{728}{750} \times \frac{728}{750} \times \frac{0,17 \times 1}{7} = 0,22 \text{ (of } 22) \text{ ng/kg lg per dag}$$

Bijlage 6. Afleiding i-MTR_{oraal} voor N-(hydroxymethyl)acrylamide

Beoordelingen door andere instanties

Voor N-methylolacrylamide (NMA; N-(hydroxymethyl)acrylamide; Cas nr. 924-42-5) is geen toxicologische norm afgeleid door het RIVM of andere erkende instanties. De stof is geregistreerd onder REACH en wordt gebruikt bij het formuleren of opnieuw verpakken, op industriële locaties en bij de productie. In het registratiedossier (ECHA, 2024b) is wel een inhalatoire en dermale DMEL (Derived Minimum Effect Level) voor lange termijn blootstelling voor werknemers afgeleid (van respectievelijk 1 mg/m³ en 1,25 mg/kg lg per dag, op basis van carcinogeniteit), maar geen DNEL/DMEL voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking. Details over de afleiding van de inhalatoire en dermale DMEL voor werknemers zijn niet gegeven in het registratiedossier (ECHA, 2024b).

Toxicologische informatie

N-(hydroxymethyl)acrylamide heeft een geharmoniseerde classificatie als

- Mutageen Cat. 1B (H340),
- Carcinogeen Cat. 1B (H350) en
- STOR Re 1 (H372).

De stof is voorgedragen voor identificatie als SVHC en is vanwege de classificatie opgenomen op de ZZS-lijst.

Toxicokinetiek

Bij muizen, die intraperitoneaal of via maagsonde werden blootgesteld aan 150 mg NMA/kg lg per dag, werd 68-77% van de NMA uitgescheiden via de urine en ontlasting en ongeveer 10% via de uitademing. De meest voorkomende metaboliet in de urine was het glutathion conjugaat van NMA. Er was geen sprake van bioaccumulatie van NMA (ECHA, 2018, 2024b).

NMA vertoont structurele overeenkomst met acrylamide. Er zijn aanwijzingen dat NMA wordt omgezet in acrylamide en epoxides (waaronder glycidylamide, de epoxide die verantwoordelijk wordt geacht voor de genotoxiciteit en carcinogeniteit van acrylamide), maar duidelijk bewijs hiervoor ontbreekt (ECHA, 2018).

Orale studies met herhaalde blootstelling

Het belangrijkste effect van NMA in 16- en 90-dagen studies met ratten en muizen (met toediening via maagsonde op 5 dagen per week) was neurotoxiciteit. Dit werd gezien bij alle geteste doseringen, met een laagste effect dosis (LOAEL) van 12,5 mg/kg lg per dag in de 90-dagen studies in mannelijke ratten en vrouwelijk muizen voor verminderde grijpkracht van de voor- en/of achterpoten. Ook epidemiologische studies met werkers in de tunnelbouw laten effecten op het (perifere) zenuwstelsel zien na co-blootstelling aan NMA en acrylamide (ECHA, 2018). NMA heeft een geharmoniseerde classificatie als STOT RE 1 –

H372, voor effecten op het perifere zenuwstelsel (bijlage VI van de CLP-verordening).

Genotoxiciteit

In vitro was NMA niet mutageen in bacteriën, maar induceerde wel een toename in uitwisseling van zusterchromatiden (zwak, niet dosis-gerelateerd) en in chromosoomaberraties (dosis-gerelateerd) in zoogdiercellen. *In vivo* testte NMA positief in twee dominant-letaaltesten in mannelijke muizen met blootstelling via drinkwater gedurende 13 weken, maar negatief na acute intraperitoneale injectie. In een micronucleus test waarbij ratten en muizen gedurende 13 weken werden blootgesteld aan NMA via intraperitoneale injectie was deze positief in perifere lymfocyten bij de muizen en negatief bij de ratten. In een tweede micronucleus test was NMA negatief, na zowel intraperitoneale injectie als toediening via maagsonde en drinkwater (ECHA, 2018). Op basis van de twee positieve dominant-letaaltesten en één positieve micronucleustest, heeft NMA een geharmoniseerde classificatie als Muta. 1B – H340 (bijlage VI van de CLP-verordening).

Carcinogeniteit

NMA werd getest in twee carcinogeniteitsstudies, één met ratten (doseringen 0, 6, 12 mg/kg lg per dag) en één met muizen (doseringen 0, 25, 50 mg/kg lg per dag), beiden met toediening via maagsonde op 5 dagen per week gedurende 103 weken (National Toxicology Program, 1989). Bij de (te) lage doseringen in ratten werd geen bewijs van carcinogeniteit gerapporteerd. In muizen was NMA wel carcinogeen: bij mannelijke en vrouwelijke muizen werd een verhoogde incidentie adenomen en/of carcinomen waargenomen in de klier van Harder, lever en longen en bij vrouwelijke muizen ook in de eierstokken. De incidentie van de som van adenomen en carcinomen in de verschillende organen wordt weergegeven in onderstaande tabel. NMA heeft een geharmoniseerde classificatie als Carc. 1B – H350, voornamelijk op basis van de tumoren in de longen en eierstokken, in combinatie met de genotoxiciteit van NMA, en in mindere mate op basis van de tumoren in de Harderiaanse klier en lever (ECHA, 2018).

Som van incidentie van de som van adenomen en carcinomen in muizen (ECHA, 2018)

Muizen	Dosis (mg/kg lg per dag)	Tumorincidenties			
		Klier van Harder	Lever	Long	Eierstokken
Mannelijke	0	2/48	12/50	5/49	-
	25	14/49**	17/50	10/50	
	50	30/50**	26/50**	18/50*	
Vrouwelijke	0	5/47	6/50	6/50	0/50
	25	11/45	7/50	8/50	5/45*
	50	22/48**	17/49***	13/49**	5/47*

* p < 0,05

** p < 0,001

*** p < 0,002

Evaluatie

De beschikbare toxiciteitsstudies met herhaalde blootstelling voor NMA wijzen op neurotoxiciteit als meest kritische effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat NMA een genotoxisch carcinogeen is. Acrylamide, een genotoxisch en carcinogene stof, draagt daar mogelijk deels aan bij, aangezien deze stof gerapporteerd is als een potentiële onzuiverheid in NMA.

Volgens schema 1 in De Poorter et al. (2015) dienen beide zijden van het schema doorlopen te worden. De uitkomst van de kankerrisicobenadering dient vergeleken te worden met de uitkomst van een drempelberekening voor een kritisch effect. Voor de i-MTR-afleiding worden drie opties doorgerekend:

- drempelbenadering voor degeneratie van het perifere zenuwstelsel in rat en muis;
- lineaire extrapolatie op basis van de laagste tumorigene dosis voor de longtumoren bij mannelijke en vrouwelijke muizen;
- lineaire extrapolatie op basis van de laagste tumorigene dosis voor de tumoren in de eierstok van de muis.

Voor NMA is geen NOAEL beschikbaar omdat neurotoxiciteit werd waargenomen bij alle geteste doseringen in semi-chronische studies met ratten en muizen. Wanneer geen NOAEL beschikbaar is, kan het i-MTR worden afgeleid op basis van een LOAEL, echter mits bij deze LOAEL slechts minimale effecten werden gezien. Degeneratie van het perifere zenuwstelsel valt onder ernstige effecten en afleiding op basis van de semi-chronische LOAEL van 12,5 mg/kg lg per dag is niet toegestaan. De linkerkant van schema 1 van De Poorter et al. (2015) leidt niet tot een bruikbare i-MTR, maar komt uit bij de TTC methode. Echter voor NMA is voldoende toxicologische data beschikbaar om een i-MTR af te leiden via de rechterkant van schema 1 in De Poorter et al. (2015), waardoor toepassing van TTC niet geschikt is.

De dosering die leidt tot een additioneel kankerrisico wordt berekend met de volgende vergelijkingen (gebaseerd op Linders (1990), Gezondheidsraad (2012) en ECHA (2012)):

$$D_h^x = \frac{I_{\text{human}}}{I_{\text{exp}}} \times \frac{t_{\text{exp}}}{t_{\text{life}}} \times \frac{t_{\text{exposure}}}{t_{\text{life}}} \times d_{\text{exp}}$$
$$d_{\text{exp}} = d_{\text{exp,animal}} \times \frac{1}{\text{ASF}}$$

waarin:

- D_h^x : concentratie waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;
- I_{human} : geaccepteerd extra kankerrisico (= 10^{-6} voor water en 10^{-4} voor bodem, grondwater);
- I_{exp} : tumorincidentie bij laagste tumorigene dosis in het proefdierexperiment;
- t_{exp} : duur van het proefdierexperiment in dagen;
- t_{life} : levensduur van proefdieren in dagen (muis = 750);

t_{exposure} : blootstellingsduur in dagen;
 d_{exp} : laagste tumorigene dosis, aangepast naar blootstellingsduur van algemene bevolking (7 dagen per week);
 $d_{\text{exp,animal}}$: laagste tumorigene dosis in proefdierexperiment;
 ASF : assessment factor (default 7 voor muis naar mens (ECHA 2012))

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

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

Dit levert de volgende resultaten op voor NMA:

1. Longtumoren bij mannelijke en vrouwelijke muizen

Duur blootstelling: 103 weken (= 721 dagen), 5 dagen per week

Duur experiment: 105 weken (= 735 dagen)

Laagste tumorigene dosis in mannelijke en vrouwelijke muizen: 50 mg/kg lg per dag

Tumorincidentie long (alveolaire/bronchiolaire adenomen of carcinomen): mannetjes: 18/50 versus 5/49 in controles en vrouwtjes: 13/49 versus 6/50 in controles.

Mannelijke muizen:

$$D_h^x = \frac{10^{-6} \text{ (of } 10^{-4})}{(18/50 - 5/49)} \times \frac{735}{750} \times \frac{721}{750} \times \frac{50 \times 5/7}{7} = 0,019 \text{ (of } 1,9) \text{ } \mu\text{g/kg lg per dag}$$

Vrouwelijke muizen:

$$D_h^x = \frac{10^{-6} \text{ (of } 10^{-4})}{(13/49 - 6/50)} \times \frac{735}{750} \times \frac{721}{750} \times \frac{50 \times 5/7}{7} = 0,033 \text{ (of } 3,3) \text{ } \mu\text{g/kg lg per dag}$$

2. Tumoren in eierstokken bij vrouwelijke muizen

Duur blootstelling: 103 weken (= 721 dagen), 5 dagen per week

Duur experiment: 105 weken (= 735 dagen)

Laagste tumorigene dosis: 25 mg/kg lg per dag

Tumorincidentie eierstok (goedaardige granulosa cel tumoren): 5/45 versus 0/50 in controles

$$D_h^x = \frac{10^{-6} \text{ (of } 10^{-4})}{(5/45 - 0/50)} \times \frac{735}{750} \times \frac{721}{750} \times \frac{25 \times 5/7}{7} = 0,022 \text{ (of } 2,2) \text{ } \mu\text{g/kg lg per dag}$$

De doorrekeningen van de lineaire extrapolatie resulteren in een i-MTR_{kanker,oraal} van 0,019-0,033 $\mu\text{g/kg lg per dag}$ voor water (kankerrisico van 1 op 10^6) en van 1,9-3,3 $\mu\text{g/kg lg per dag}$ voor bodem en grondwater (kankerrisico van 1 op 10^4). De laagste waarden van 0,020 en 2,0 $\mu\text{g/kg lg per dag}$ (afgeronde waarden) dienen als basis voor de i-risicogrenzen.

Bijlage 7. Afleiding i-MTR_{oraal} voor 2-methylimidazole

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

Voor 2-methylimidazole is geen toxicologische norm afgeleid door het RIVM of andere erkende instanties. In het REACH-registratiedossier op de ECHA website (ECHA, 2024c) heeft de registrant een orale DNEL (Derived No Effect Level) voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid van 0,02 mg/kg lg per dag. Deze DNEL is gebaseerd op een orale teratogeniteitsstudie in ratten (BASF SE, 2013) met een NOAEL van 2 mg/kg lg per dag, en een totale AF van 100 (4*2,5 voor interspecies verschillen en 10 voor intraspecies verschillen).

Relevante toxicologische informatie

2-Methylimidazole heeft een geharmoniseerde classificatie voor Reproductietoxisch Cat. 1B (H360Df) (Kan het ongeboren kind schaden. Wordt ervan verdacht de vruchtbaarheid te schaden). De stof is op basis van die eigenschappen geïdentificeerd als SVHC en geplaatst op de kandidaatslijst voor opname in REACH Bijlage XIV (autorisatieplichtige stoffen). Daarmee is de stof een ZZS.

Toxicokinetiek

2-Methylimidazole wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Na distributie door het lichaam volgt een snelle eliminatie van de stof, voornamelijk via de urine. In het registratiedossier is de orale absorptie van 2-methylimidazol op 95% gezet (ECHA, 2024c).

Orale studies met herhaalde blootstelling

In het registratiedossier (ECHA 2021) staan verschillende orale studies vermeld met herhaalde blootstelling van ratten en muizen aan 2-methylimidazol via voer of maagsonde. Deze studies zijn weergegeven in de tabel hieronder, welke gekopieerd is uit het registratiedossier. De N(L)OAELs in de tabel, inclusief de bases daarvoor, zijn afgeleid door de registrant, zonder verdere evaluatie door het RIVM. De laagste effect dosering was 13 mg/kg lg per dag in de 2-jaar rattenstudie.

Beschikbare orale studies met herhaalde blootstelling aan 2-methylimidazol (ECHA, 2024c).

Duration	Route	Species	Endpoint	Effect level	Dose levels tested and basis for (no) effect level
4 weeks	Oral (gavage)	Rat	LOAEL	100 mg/kg bw per day	100, 200, 400, 800 mg/kg bw per day. Decreased plasma protein.

Duration	Route	Species	Endpoint	Effect level	Dose levels tested and basis for (no) effect level
15 days	Oral (diet)	Rat	NOAEL	108 mg/kg bw per day	108, 297 and 900 mg/kg bw per day. Increased incidences of thyroid gland follicular cell hyperplasia (a precursor lesion to follicular-cell adenomas and carcinomas) and hypertrophy of thyroid-stimulating hormone cells in the pituitary pars distalis.
15 days	Oral (diet)	Mouse	LOAEL	232 mg/kg bw per day	232, 638 and 1933 mg/kg bw per day. Increased incidences of thyroid gland follicular cell hypertrophy and hematopoietic-cell proliferation in the spleen.
14 weeks	Oral (diet)	rat	NOAEL	80 mg/kg bw per day	40, 80, 160, 300 and 560 mg/kg bw per day. Increased incidences of thyroid gland follicular cell hyperplasia, effects on kidney and erythropoietic system $\geq$ 160 mg/kg per day.
14 weeks	Oral (diet)	mouse	NOAEL	100 mg/kg bw per day	Males/females: 100/90, 165/190, 360/400, 780/800 and 1740/1860 mg/kg bw per day. Effects on liver, anaemia and associated microscopic changes in spleen and kidneys $\geq$ 165/190 mg/kg per day.
2 years	Oral (diet)	rat	systemic toxicity: LOAEL	13 mg/kg bw per day	Males/females: 13/50, 40/120 and 130/230 mg/kg bw per day. Increased incidence of thyroid gland follicular cell hyperplasia.

Duration	Route	Species	Endpoint	Effect level	Dose levels tested and basis for (no) effect level
			carcinogenicity: NOAEL	13 mg/kg bw per day	Increased incidence of hepatocellular adenoma or carcinoma (combined) males: 0/50, 1/50 3/50 and 3/50 and females 1/50, 0/50, 2/50, 4/50
2 years	Oral (diet)	mouse	systemic toxicity: LOAEL	75 mg/kg bw per day	Males/females: 75/80, 150/150 and 315/325 mg/kg bw per day. Increased incidence of hematopoietic cell proliferation in the spleen.
			carcinogenicity: LOAEL	75 mg/kg bw per day	Increased incidence of hepatocellular adenoma or carcinoma (combined) males: 10/50, 22/50**, 22/50**, 22/50** and females: 3/50, 4/49, 6/49, 10/49*

* p < 0,05

** p < 0,01

Mutageniteit/Genotoxiciteit

2-Methylimidazole is niet mutageen in bacteriën en testte na intraperitoneale injectie negatief in een dominant letaal test met muizen en in een micronucleustest met ratten en muizen. 2-Methylimidazole induceerde echter wel micronuclei in polychromatische erythrocyten in muizen na 14 weken orale toediening (ECHA, 2024c). Volgens de registrant is dit positieve resultaat eerder het gevolg van een indirect mechanisme dan van een directe interactie met het DNA.

Carcinogeniteit

In twee jaar durende orale carcinogeniteitstudies werd bij muizen en ratten een toegenomen incidentie van schildklier- en levertumoren geobserveerd (Chan et al., 2008), met een laagste NOAEL van 13 mg/kg lg per dag in mannelijke ratten en een LOAEL van 75 mg/kg lg per dag in mannelijke muizen (beiden voor levertumoren). Omdat de mutageniteitsdata suggereren dat 2-methylimidazole niet een direct werkend mutageen is, veronderstelt de registrant dat er een drempel bestaat voor de tumorvorming. Een mogelijk indirect mechanisme dat de tumoren in de schildklier veroorzaakt is volgens de registrant een effect van 2-methylimidazol op UDP glucuronyltransferase in de lever.

Reproductietoxiciteit

In een screening studie voor reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit studie (OECD testrichtlijn 421, met doseringen van 0, 50, 150 en 500 mg/kg lg per dag via maagsonde) overleden twee vrouwtjes uit de hoogste doseringsgroep als gevolg van complicaties bij de partus. De NOAEL voor fertiliteitseffecten was derhalve 150 mg/kg lg per dag. Aangezien bij alle doseringen in de screening studie ontwikkelingstoxiciteit (waaronder een toename in het aantal ratten pups met aneurysma) werd gezien, werden in een vervolgstudie drachtige ratten blootgesteld aan lagere doseringen (0, 2, 10 en 50 mg/kg lg per dag) van dag 6 van de dracht tot dag 3 na de partus, om een NOAEL te kunnen vaststellen. Een dosis-gerelateerde toename van aneurysma's in ratten pups werd waargenomen vanaf de laagst geteste dosering, met incidenties van 0,5% (1 pup), 1,2% (3 pups) en 1,3% (3 pups) bij respectievelijk 2, 10 en 50 mg/kg lg per dag. In het REACH-registratiedossier wordt het enkele geval van aneurysma in de 2 mg/kg lg per dag groep beschouwd als een spontane laesie (wat voorkomt bij 0,2% van controle Wistar ratten pups). De registrant concludeert daarom tot een NOAEL van 2 mg/kg lg per dag.

Beide studies zijn geëvalueerd door het Comité Risicobeoordeling (RAC) van ECHA, ter beoordeling van de classificatie (RAC, 2017). Alhoewel de geobserveerde 0,5% incidentie maar iets boven de historische controle incidentie van 0,2% ligt, concludeert RAC dat 2-methylimidazole in twee onderzoeken een dosis-gerelateerde verhoging van de incidentie van aneurysma's veroorzaakte in pups, bij doseringen vanaf slechts 2 mg/kg lg per dag. Deze bewoording duidt op 2 mg/kg lg per dag als LOAEL in plaats van NOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit.

Evaluatie

Uit de beschikbare toxiciteitsstudies blijkt de reproductie-/ontwikkelingsstudie, waarbij blootstelling plaatsvindt tijdens een gevoelige periode in de ontwikkeling, het meest kritische eindpunt op te leveren voor 2-methylimidazole (LOAEL 2 mg/kg lg per dag). De stof is echter ook carcinogeen en testte *in vivo* positief in een micronucleustest in muizen. Of 2-methylimidazole een niet-direct mutageen is waarvoor een drempelwaarde benadering mogelijk is, zoals de registrant suggereert, is met de beschikbare gegevens niet te zeggen. Vooralsnog wordt de stof dan ook beschouwd als een genotoxisch carcinogeen waarvoor een kankerrisicobenadering op basis van lineaire extrapolatie de aangewezen benadering is.

Volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015) dienen bij de afleiding van een i-MTR voor carcinogene stoffen beide zijden van schema 1 doorlopen te worden, waarna voor genotoxisch carcinogenen de uitkomst van de kankerrisicobenadering (rechterzijde) vergeleken dient te worden met de uitkomst van de limietwaarde-berekening voor het meest kritische drempel-effect (linkerzijde). Voor 2-methylimidazole levert de linkerzijde echter geen potentiële i-MTR op omdat de ernst van het effect bij de LOAEL (teratogeniteit) zodanig is dat volgens de handleiding de LOAEL niet gebruikt mag worden voor de afleiding van een i-MTR. Resteert voor de linkerzijde een verkenning of de TTC toepasbaar is. Maar dat is

in dit geval niet nodig, omdat voor de rechterzijde voldoende gegevens zijn om de kankerrisicobenadering toe te passen. Daarvoor worden de volgende twee opties doorgerekend:

- Lineaire extrapolatie op basis van de laagste tumorigene dosis voor levertumoren in mannelijke ratten (40 mg/kg lg per dag)
- Lineaire extrapolatie op basis van de laagste tumorigene dosis voor levertumoren in mannelijke muizen (75 mg/kg lg per dag)

De dosering die leidt tot een additioneel kankerrisico wordt berekend met de volgende vergelijkingen (gebaseerd op Linders (1990), Gezondheidsraad (2012) en ECHA (2012)):

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

$$d_{\text{exp}} = d_{\text{exp,animal}} \times \frac{1}{\text{ASF}}$$

waarin:

D_h^x	dosering waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;
I_{human}	geaccepteerd extra kankerrisico (= 10^{-6} voor water en 10^{-4} voor bodem, grondwater);
I_{exp}	tumorincidentie bij laagste tumorigene dosis in het proefdierexperiment;
t_{exp}	duur van het proefdierexperiment in dagen;
t_{life}	levensduur van proefdieren in dagen (muis = 750; rat = 1000);
t_{exposure}	blootstellingsduur in dagen;
d_{exp}	laagste tumorigene dosis, aangepast naar blootstellingsduur van algemene bevolking (7 dagen per week);
$d_{\text{exp,animal}}$	laagste tumorigene dosis in proefdierexperiment;
ASF	assessment factor (default 7 voor muis naar mens, 4 voor rat naar mens (ECHA 2012))

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

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

Dit levert de volgende resultaten op voor 2-methylimidazol (data uit de studie van Chan *et al.*, 2008):

Duur blootstelling: 106 weken (=742 dagen) voor ratten en 105 weken (=735 dagen) voor muizen, 7 dagen per week

Duur experiment: 106 weken (=742 dagen) voor ratten en 105 weken voor muizen

Laagste tumorigene dosis: 40 mg/kg lg/d (mannetjes rat), 75 mg/kg lg/d (mannetjes muis)

Tumorincidentie: hepatocellulaire adenomen of carcinomen: mannetjes rat 3/50 versus 0/50 in controles; mannetjes muis 22/50 versus 10/50 in controles

Mannelijke ratten:

$$D_h^x = \frac{10^{-6} \text{ (of } 10^{-4})}{(3/50-0/50)} \times \frac{742}{1000} \times \frac{742}{1000} \times \frac{40 \times 1}{4} = 0,092 \text{ (of } 9,2)$$

µg/kg lg per dag

Mannelijke muizen:

$$D_h^x = \frac{10^{-6} \text{ (of } 10^{-4})}{(22/50-10/50)} \times \frac{735}{1000} \times \frac{735}{1000} \times \frac{120 \times 1}{7} = 0,042 \text{ (of } 4,2)$$

µg/kg lg per dag

Deze doorrekeningen resulteren in een i-MTR_{kanker, oraal} van (afgerond) 0,040 µg/kg lg per dag voor drink- en oppervlaktewater (kankerrisico van 1 op 10⁶) en van 4,2 µg/kg lg per dag voor bodem en grondwater (kankerrisico van 1 op 10⁴). Deze i-MTR's dienen als basis voor de i-risicogrenzen.