



Advies 16207A00 – indicatieve waterkwaliteitsnormen voor imidazool

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	Rijkswaterstaat
Projectnummer RIVM	E/124039/01
Dossiercode	16207 (voorheen 15070)
Rapportnummer	2024-1056
Datum aanvraag	21-06-2021
Datum rapportage	15070A00: 29-10-2021 16207A00: 31-07-2024 16207A01: 24-10-2024
Auteur(s)	Melvin Faber Els Smit Valerie van der Weijgert*
Toetsers (1), datum	Stan de Groot, 29-09-2021 Charles Bodar, 30-09-2021 Joke Herremans, 21-10-2021, 15-03-2024* Marja Pronk, 31-10-2021, 06-03-2024* *afleiding i-MTR _{oraal}
Toetser (2), datum	Els Smit, 05-07-2024
Goedkeuring, datum	Maikel de Potter, 26-07-2024
Status van de normvoorstellen	15070A00: Getoetst volgens interne RIVM-procedure. 16207A00: Dit is een herziene versie van deeladvies 15070. Getoetst volgens interne RIVM-procedure en besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> (WK-nwl). Naar aanleiding van deze bespreking is een i-MTR _{oraal} afgeleid voor de stof, de conclusies van het rapport zijn niet veranderd. 16207A01: Getoetst volgens interne RIVM-procedure en tweemaal besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> (WK-nwl). Naar aanleiding van de tweede bespreking zijn tekstuele wijzigingen doorgevoerd, de conclusies van het rapport zijn niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding.....	3
1.1	Gegevens aanvraag	3
1.2	Werkwijze	3
2	Imidazool	5
2.1	Identiteit en stofeigenschappen	5
2.2	Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater	6
2.3	Conclusies.....	7
3	Discussie en conclusies.....	7
4	Status van dit advies/disclaimer	7
	Referenties	8
	Bijlage 1. Afkortingen	9
	Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN Imidazool	10
	Bijlage 3. Afleiding i-MTR _{oraal} voor imidazool.....	14

1 Inleiding

1.1 Gegevens aanvraag

Het RIVM heeft een aanvraag gekregen van Rijkswaterstaat voor indicatieve normen voor (zout) oppervlaktewater voor imidazool (CAS-nummer 288-32-4) in het kader van een vergunningprocedure.

Voor deze stof is een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm (i-JG-MKN_{zout}) en een indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zout oppervlaktewater (i-MAC-MKN_{zout, eco}) aangevraagd. Voor deze afleiding moeten ook i-MKN's voor zoet water worden afgeleid, deze zijn 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*. Naar aanleiding van deze bespreking is een i-MTR_{oraal} afgeleid, deze vervangt de Threshold of Toxicological Concern (TTC) die eerder is gebruikt voor afleiding van de i-JG-MKN_{water, voedselketen}. Er is ook gecontroleerd of in de tussentijd nieuwe relevante ecotoxiciteitsgegevens beschikbaar zijn 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 4).

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 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) was de nieuwe handleiding

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

nog in voorbereiding en is gebruik gemaakt van De Poorter et al. (2015).

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

1.2.2 Voedselketeneffecten

Vanwege de stofeigenschappen van imidazool, moeten effecten op de voedselketen worden meegenomen bij het afleiden van de i-JG-MKN. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ is de concentratie in water waarbij er geen gezondheidkundige effecten zijn te verwachten als gevolg van het eten van vis. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ wordt berekend met behulp van een gezondheidkundige risicogrens, het indicatieve humane Maximaal Toelaatbare Risiconiveau voor orale blootstelling ($i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$) en een bioconcentratiefactor (BCF). De BCF is een maat voor de opname van de stof uit water door vissen. Het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ 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:

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

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

Voor imidazool dienen de effecten op de voedselketen worden meegenomen bij het afleiden van de i-JG-MKN omdat de stof toxische effecten heeft op de reproductie. Daarom is in het kader van dit advies ook een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ afgeleid.

1.2.3 Geraadpleegde bronnen

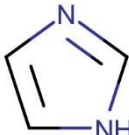
Voor afleiding van de indicatieve normen zijn de standaard bronnen geraadpleegd, dat wil zeggen het REACH-registratiedossier (ECHA, 2020) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024).

2 Imidazool

2.1 Identiteit en stofeigenschappen

Imidazool wordt onder meer toegepast in geneesmiddelen tegen schimmelinfecties en als anti-corrosiemiddel. In oudere publicaties wordt de stof genoemd als middel tegen muggen (Pence, 1963, 1965). In Tabel 2-1 en Tabel 2-2 zijn de identiteit en stofeigenschappen weergegeven. Verdere details staan in Bijlage 2.

Tabel 2-1. Identiteit en classificatie imidazool.

Stofnaam	Imidazool
IUPAC-naam	1H-imidazole
Synoniemen	Glyoxaline, Imidazol, IMD
CAS-nummer	288-32-4
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidskundig)	Geharmoniseerde geclassificatie als o.a.: H360D Repr. 1B De classificatie van de stof triggert de afleiding van de i-MKN _{water} , voedselketen
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Geregistreerd onder REACH, ≥10 ton/jaar Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₃ H ₄ N ₂
Smiles	N1C=CN=C1
Structuur-formule	

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

Eigenschap	Waarde	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	68,07	
Versijningsvorm	Vaste stof	ECHA (2020)
Oplosbaarheid in water [g/L]	663	ECHA (2020)
Dampspanning [Pa]	0,327	ECHA (2020)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,000034	ECHA (2020)
Octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	-0,02	ECHA (2020)
Afbreekbaarheid	90% (Readily biodegradable)	ECHA (2020)
Log K _{oc} [L/kg]	2,32	ECHA (2020)
pK _a	6,92-7,15 (pK _{a1}) 14,17-14,9 (pK _{a2})	ECHA (2020)

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 99,7% in water, 0,26% in sediment, 0,03% in lucht en 0,01% in bodem.

2.2 Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater

2.2.1 Voedselketenroute

Op basis van de geharmoniseerde classificatie als toxisch voor de reproductie, moet de voedselketenroute meegenomen worden. Op basis van toxicologische gegevens is door het RIVM een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ afgeleid van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag (zie Bijlage 3). Met deze waarde en een BCF van 3,162 L/kg is een $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ berekend van 23 mg/L.

2.2.2 Ecotoxiciteit

Voor het afleiden van de $i\text{-MKN}_{\text{eco}}$ is gebruik gemaakt van het REACH-registratiedossier (ECHA, 2020) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024).

De acute dataset bevat studies voor algen, kreeftachtigen, vissen, ciliaten en insecten. De chronische dataset bevat enkel gegevens voor één algensoort. In het REACH-registratiedossier van imidazool zijn ook studies gevonden voor 1-methylimidazool en 2-methylimidazool. Het is echter niet duidelijk of deze studies representatief zijn voor de ecotoxiciteit van imidazool, daarom zijn deze studies niet meegenomen voor de afleiding van de indicatieve norm.

De laagste waarde voor acute toxiciteit is >1 mg/L uit een 24-uurs studie met *Culex pipiens* (muggensoort). Deze concentratie is beduidend lager dan waarden voor vissen, algen en kreeftachtigen (>100 mg/L). De onderliggende studie is niet beschikbaar, maar een beperkte zoekactie op internet leverde wel bevestigende informatie op over imidazool als insecticide. De stof werkt als antagonist van histamine en nicotinezuur (Pence, 1963, 1965). Voor imidazool, werkzaam als fungicide, zijn geen gegevens gevonden voor de toxiciteit op (water)schimmels.

De $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ wordt afgeleid met een veiligheidsfactor van 1000 op de $L(E)C_{50}$ van 1 mg/L. Dit levert een $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ op van 1,0 µg/L. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{zout, eco}}$ wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,10 µg/L.

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 1 mg/L en een veiligheidsfactor van 100 wegens het ontbreken van gegevens over schimmels, levert dit een $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ op van 0,01 mg/L, oftewel 10 µg/L. De $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}}$ wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,001 mg/L, oftewel 1,0 µg/L.

2.2.3

Conclusies i-MKN water

Directe ecotoxiciteit is de bepalende route. De i-JG-MKN_{zoet} is 1,0 µg/L, de i-JG-MKN_{zout} is 0,10 µg/L. De i-MAC-MKN_{zoet, eco} is 10 µg/L, de i-MAC-MKN_{zout, eco} is 1,0 µg/L.

3

Discussie en conclusies

In dit advies worden indicatieve waterkwaliteitsnormen voorgesteld voor imidazool. Tabel 3-1 geeft een samenvatting van de voorgestelde waarden voor zoet- en zout oppervlaktewater. Omdat imidazool niet sterk adsorbeert aan zwevend stof, gelden deze voor zowel opgeloste concentraties als voor totaalconcentraties (zonder filtratie).

Imidazool is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). De Nederlandse overheid streeft er naar ZZS uit de leefomgeving te weren. Daarom geldt voor deze stof een minimalisatieverplichting.

Tabel 3-1. Overzicht van voorgestelde indicatieve waterkwaliteitsnormen voor imidazool. Alle waarden zijn afgerond op twee significante cijfers en gelden voor zowel de opgeloste concentratie als de totaalconcentratie.

Stof	zoetwater [µg/L]		zoutwater [µg/L]	
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN	i-JG-MKN	i-MAC-MKN
Imidazool	1,0	10	0,10	1,0

4

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

- De Poorter L, van Herwijnen R, Janssen P, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2013. Committee for Risk Assessment (RAC) opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of imidazole. Document CLH-O-0000002699-59-03/F.
- ECHA. 2020. Registratiedossier Imidazool. Eerste publicatie 3 Maart 2011. Laatste wijziging 21 Augustus 2020.
<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/2052/>. Geraadpleegd: 17 April, 2024 (ecotoxiciteitsstudies) en 21 Februari, 2024 (afleiding i-MTR_{oraal})
- Pence RJ. 1963. The Antimetabolite, Imidazool as a Pesticide. J Econ Entomol 56 (1): 1-7.
- Pence RJ. 1965. The Antimetabolite, Imidazool as a Pesticide. California Agriculture January, 1965: 13-15.
- 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. 2024. ECOTOX Knowledgebase.
<https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>. Geraadpleegd: 12-25 Juli 2021 en 17 April 2024.
- VK. 2018. Substance Evaluation Conclusion as required by REACH Article 48 and Evaluation report for imidazole. Evaluating Member State: United Kingdom.

Bijlage 1. Afkortingen

Normtypen

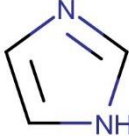
i-JG-MKN _{water, voedselketen}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor water op basis van effecten in de voedselketen
i-JG-MKN _{zoet}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater
i-JG-MKN _{zout}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor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

Overige afkortingen

AF	assessment factor
BCF	bioconcentratiefactor
DT ₅₀	Halfwaardetijd
EC ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt
E _r C ₁₀	concentratie die 10% effect veroorzaakt op groeisnelheid (r)
E _r C ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt op groeisnelheid (r)
LC ₅₀	concentratie die 50% sterfte veroorzaakt
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
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
MW	molecuulgewicht
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEC	No Observed Effect Concentration
pK _a	dissociatieconstante
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SEv	Stofevaluatie
TTC	Threshold of Toxicological Concern
US EPA	United States Environmental Protection Agency
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN imidazool

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	Imidazool
IUPAC-naam	1H-imidazole
Synoniemen	Glyoxaline, Imidazol, IMD
CAS-nummer	288-32-4
Stofgroep volgens EPIWin	Imidazools
Bekend gebruik	Geneesmiddel, anticorrosiemiddel, Immobilized metal affinity chromatography (IMAC), insecticide
Classificatie/ trigger voedselketen	Geharmoniseerd geclassificeerd als o.a.: H360D Repr. 1B De geharmoniseerde classificatie H360D triggert de afleiding van i-JG-MKN _{water, voedselketen}
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₃ H ₄ N ₂
Smiles	N1C=CN=C1
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Molecuulgewicht [g/mol]	68,07		
Versijningsvorm	Vaste stof	Bij 20°C en 1013 hPa	ECHA (2020)
Smeltpunt [°C]	89,9	Bij 1013 hPa	ECHA (2020)
Kookpunt [°C]	268,07	Bij 1013 hPa	ECHA (2020)
Oplosbaarheid in water [g/L]	663	Bij 20 °C	ECHA (2020)
Log K _{ow}	-0,02	Bij 25 °C	ECHA (2020)
Dampspanning [Pa]	0,327	Bij 25 °C	ECHA (2020)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,000034	Bij 20 °C	ECHA (2020)
pK _a	6,92-7,15 14,17-14,9	pKa1 pKa2 bij 25 °C	ECHA (2020)

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Afbreekbaarheid	Readily biodegradable	90% afbraak o.b.v. OECD TGs 301A/C	ECHA (2020)
DT50 hydrolyse	-	Niet hydroliseerbaar	ECHA (2020)
DT50 water/sediment	-	Readily biodegradable	ECHA (2020)
Log Koc [L/kg]	2,32	Bij 20 °C	ECHA (2020)
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	3,162	Geschatte standaardwaarde voor stoffen met log Kow <1	US EPA (2000-2012)

4. TOXICITEIT

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

Resultaten	Referentie
i-MTR _{oraal} = 0,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag	Zie Bijlage 3

4.1 Ecotoxiciteit

ACUUT					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	ErC50	133		ECHA (2020)
Kreeftachtigen					
<i>Daphnia magna</i>	48h	EC50	341,5		ECHA (2020)
Vissen					
<i>Leuciscus idus</i>	48h	LC50	283,6		ECHA (2020)
Insecten					
<i>Culex pipiens ssp. quinquefasciata</i>	24h	LC50	>1		US EPA (2024)
Ciliaten					
<i>Tetrahymena pyriformis</i>	2,5d	EC50	680,1	O.b.v. proliferatie	US EPA (2024)

CHRONISCH					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmer-king	Ref.
Algen					
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	ErC10	63,7		ECHA (2020)

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} = 0,182 mg/kg voedsel	$0,6 \times 70 \times 0,2 / 0,115 = 73 \text{ mg/kg voedsel}$
3	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 23 mg/L	$i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}} / \text{BCF} = 73 / 3,162 = 23 \text{ mg/L}$
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	$i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-acuut}} = L(E)C_{50,\text{min}} / \text{AF} = 1 / 1000 = 0,001 \text{ mg/L} = 1 \text{ } \mu\text{g/L}$ $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-chronisch}} = \text{NOEC}_{\text{min}} / \text{AF} = 63,7 / 1000 = 0,0637 \text{ mg/L} = 63,7 \text{ } \mu\text{g/L}$
5	data voor gehele acute en/of chronische basisset?	Ja → 6
6	NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis en NOEC beschikbaar voor soort met $L(E)C_{50,\text{min}}$	Nee → $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}} =$ laagste van $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-acuut}}$ en $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-chronisch}}$
7	niet van toepassing	
8	$i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}} = 0,001 \text{ mg/L} = 1 \text{ } \mu\text{g/L}$	

selectie i-JG-MKN_{zoet}

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 23 mg/L	
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 0,001 mg/L	
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zoet} :	
i-JG-MKN_{zoet} = 0,001 mg/L = 1,0 µg/L	

i-JG-MKN_{zout}

selectie i-JG-MKN_{zout}

	Opmerking
i-JG-MKN _{voedselketen, water} = 23 mg/L	
i- JG-MKN _{zout, eco} = 0,0001 mg/L = 0,10 µg/L	i- JG-MKN _{zout, eco} = i-JG-MKN _{zoet, eco} /10 = 0,001 mg/L/10 = 0,10 µg/L
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zout} :	
i-JG-MKN_{zout} = 0,1 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} = 0,01 mg/L = 10 µg/L	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = LC _{50,min} / AF = 1/100 ² = 0,01 mg/L

i-MAC-MKN_{zout, eco}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 0,01 mg/L i-MAC-MKN_{zout, eco} = 0,001 mg/L = 1,0 µg/L	i-MAC-MKN _{zout, eco} = i-MAC-MKN _{zoet, eco} /10 = 1/10

² Imidazolen hebben een fungicide werking

Bijlage 3. Afleiding i-MTR_{oraal} voor imidazool

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

Bestaande evaluaties waarin een orale humane limietwaarde voor imidazool is afgeleid zijn niet beschikbaar.

Relevante toxicologische informatie

Imidazool heeft een geharmoniseerde classificatie voor Repr. 1B – H360D (kan het ongeboren kind schaden) en is op basis van die eigenschap geïdentificeerd als zeer zorgwekkende stof (ZZS).

Herhaalde blootstellingsstudies

In het registratiedossier (ECHA, 2020) staan drie orale studies vermeld met herhaalde blootstelling van ratten aan imidazool via maagsonde: twee 28-dagen studies en één 90-dagen studie. In een stof-evaluatie van imidazool onder REACH (SEv) heeft het Verenigd Koninkrijk deze studies geëvalueerd (VK, 2018).

In de oudste van de twee 28-dagen studies werden ratten (5/geslacht/dosis) oraal via maagsonde blootgesteld aan 0, 62,5, 125, 250 of 500 mg/kg lichaamsgewicht per dag imidazool. In de lever (beide geslachten) en nieren (alleen bij mannelijke ratten) werden effecten waargenomen vanaf 125 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Deze omvatten verhoogde relatieve gewichten en enkele macroscopische maar geen histopathologische veranderingen. Het lichaamsgewicht van vrouwelijke ratten was bij deze doseringen ook toegenomen. Naast lever en nier waren ook de rode bloedcellen doelorgaan van toxiciteit, met verlaagde hemoglobine en hematocriet gehalten en afname in het aantal rode bloedcellen. Bij mannelijke ratten werd dit alleen bij de hoogste dosering gezien, bij vrouwelijke ratten vanaf 125 mg/kg lichaamsgewicht per dag. De NOAEL in deze studie was 62,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag volgens het registratiedossier (ECHA, 2020). Volgens de SEv was de NOAEL 125 mg/kg lichaamsgewicht per dag, omdat in de meer recente 28- en 90-dagen studies (zie hieronder) a) geen of slechts marginale effecten op de rode bloedcellen werden gezien en b) de levereffecten bij 125 mg/kg lichaamsgewicht per dag niet werden bevestigd (VK, 2018).

De tweede 28-dagen studie fungeerde als dose range finding studie voor de 90-dagenstudie. Ratten (5/geslacht/dosis) werden oraal via maagsonde blootgesteld aan 0, 125, 250 of 500 mg/kg lichaamsgewicht per dag imidazool. Bij alle doseringen werd irritatie van de voormaag gezien. Bij beide geslachten werd een significante toename van het relatieve gewicht van de lever en de nieren waargenomen bij een dosering van 250 mg/kg lichaamsgewicht per dag of hoger. Bij deze doseringen nam bij vrouwelijke ratten het absolute lever- en niergewicht ook toe. In beide geslachten werden tevens effecten op rode bloedcelparameters waargenomen: deze waren marginaal bij 125 mg/kg lichaamsgewicht per dag, maar namen dosis-gerelateerd toe en waren bij 500 mg/kg lichaamsgewicht per dag duidelijk aanwezig. Op basis van deze resultaten werden voor de 90-dagenstudie doseringen gekozen van 0, 20, 60 en 180 mg/kg lichaamsgewicht per dag imidazool. De ratten

(10/geslacht/dosis) vertoonden geen irritatie van het maag-darmkanaal. Alleen bij de hoogste dosering van 180 mg/kg lichaamsgewicht per dag werden effecten gezien, met de lever (in mannetjes en vrouwtjes ratten) en nier (alleen in mannetjes ratten) als doelorgaan. In de lever was de toename in het relatieve levergewicht gecorreleerd met minimale tot lichte centrilobulaire levercelhypertrofie. De toename van het absolute en relatieve niergewicht in mannetjes ratten werd gezien in aanwezigheid van accumulatie van alfa 2-microglobuline in het epitheel en lumen van de proximale tubuli van de niercortex. Dit effect is specifiek voor mannelijke ratten en wordt als niet-relevant voor de mens beschouwd.

Andere effecten die bij deze dosering werden waargenomen, waren kleine veranderingen in enkele bloedchemie- en urine parameters. Er werden geen effecten gezien op gedrag en motoractiviteit, noch op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen of op spermaparameters en de oestrus cyclus.

De NOAEL in deze studie was 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag volgens het registratiedossier (ECHA, 2020). Volgens de SEv was de NOAEL 180 mg/kg lichaamsgewicht per dag, omdat de omvang van de levereffecten niet als voldoende nadelig gezien wordt (VK, 2018).

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Imidazool was niet mutageen in bacteriën in twee Ames-testen en induceerde geen 'unscheduled DNA-synthesis' in primaire hepatocyten van ratten. Ofschoon een in vitro genmutatietest in Chinese hamster longfibroblasten (HPRT-test) geen eenduidig negatief resultaat liet zien, testte imidazool negatief in de gevoeliger geachte in vitro genmutatietest met muis lymfomen (MLA-test). Imidazool was ook negatief in een in vivo micronucleustest met muizen (ECHA, 2020).

In geen van de beschikbare studies beschikbaar wordt carcinogeniteit van imidazool waargenomen. Volgens het registratiedossier zijn er geen aanwijzingen voor carcinogeniteit van imidazool, omdat de stof niet-genotoxisch is (ECHA, 2020). Ook werden er geen zorgwekkende effecten (zoals hyperplasie) waargenomen in de orale 90-dagen studie met ratten (VK, 2018).

Fertiliteit

Studies gericht op de invloed op de fertiliteit zijn niet beschikbaar voor imidazool.

Volgens het registratiedossier, gesteund door de SEv, zijn geen effecten van imidazool op de fertiliteit te verwachten, aangezien in de bovengenoemde 90-dagenstudie geen effecten zijn waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen, noch op spermaparameters of op de oestruscycli. De registrant heeft tevens een read-across analyse gedaan op basis van vijf nauw structuurverwante imidazolen waarvoor orale screeningsstudies (voor reproductie-/ontwikkelingstoxiciteit (OECD 422) of voor reproductietoxiciteit/herhaalde blootstelling (OECD 421)) met ratten beschikbaar zijn. 1-Methylimidazool wordt daarbij gezien als 'key' analoog voor imidazool. Voor deze stof werden in een orale 90-dagenstudie met ratten en in een screeningsstudie naar

reproductietoxiciteit/herhaalde blootstelling geen effecten op respectievelijk de voortplantingsorganen of de fertiliteit waargenomen bij doseringen tot 90 mg/kg/dag, de hoogst geteste dosis in deze studies. Ook de 'supporting' analogen 2-methylimidazool, 2-ethyl-4-methylimidazool, 1,2-dimethylimidazool en 1-(3-aminopropyl)imidazool lieten in de screeningsstudies geen effecten op de fertiliteit zien (ECHA, 2020).

Ontwikkelingstoxiciteit

In een prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie werden drachtige ratten (25/dosis) oraal via gavage blootgesteld aan 0, 20, 60 of 180 mg/kg lichaamsgewicht per dag imidazool op dag 6-19 van de dracht. In de moederdieren werden alleen effecten gezien bij 180 mg/kg lichaamsgewicht per dag, en wel een verminderde voedselinname en een verminderde toename van het lichaamsgewicht. Dit werd echter niet zozeer als maternale toxiciteit gezien, maar het gevolg van een afname in gewicht van de zwangere baarmoeder, een hoog resorptiepercentage en een lager gemiddeld lichaamsgewicht van de foetussen. Bij 180 mg/kg lichaamsgewicht per dag, maar niet bij de lagere doseringen, werd ontwikkelingstoxiciteit en teratogeniteit waargenomen in de vorm van een toename in post implantatieverlies, een afname in foetaal lichaamsgewicht, een toename in externe en skeletmisvormingen, en een toename in zacht weefsel en skeletvariaties. De NOAEL in deze studie was 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor zowel maternale als ontwikkelingstoxiciteit.

Het Comité risicobeoordeling (RAC) van ECHA heeft de prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie geëvalueerd, ter beoordeling van de classificatie. De gevonden ontwikkelings- en teratogene effecten werden niet beschouwd als secundair aan de maternale toxiciteit (die volgens het RAC minimaal en niet-specifiek was) en vormden de aanleiding tot de geharmoniseerde classificatie van imidazool als Repr. 1B – H360D. Aanvullend bewijs voor classificatie was volgens het RAC de bevinding van embryotoxiciteit (letaliteit en afwijkingen) in een *in vitro* kweektest met embryo's van ratten en muizen (ECHA, 2013).

Evaluatie

In afwezigheid van een bestaande (indicatieve) humane limietwaarde $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor imidazool, wordt deze nu afgeleid volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015). Uit de beschikbare toxiciteitsstudies blijkt ontwikkelingstoxiciteit het meest kritische eindpunt voor imidazool, met een NOAEL van 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Na toepassing van een totale assessmentfactor van 100 (10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies)), resulteert dit in een $i\text{-HL}_{\text{oraal}}$ van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag, die als $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ kan worden overgenomen.