



Advies 16324A01 – indicatieve MKN's voor dimethylformamide

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	ODRN
Projectnummer RIVM	M/270103/25/AB
Dossiercode	16324
Rapportnummer	2025-1061
Datum aanvraag	31-03-2025
Datum rapportage	A00: 23-05-2025 A01: 18-05-2026
Auteur(s)	Els Smit
Toetser (1), datum	Melvin Faber, 13-05-2025
Toetser (2), datum	Eric Verbruggen, 20-05-2025
Goedkeuring, datum	A00: Maikel de Potter, 23-05-2025 A01: Maikel de Potter, 15-05-2026
Versie en status RIVM-advies	Getoetst volgens interne RIVM-procedure, besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> Dit is een aangepaste versie van advies 16324A00 van 23-05-2025. Naar aanleiding van de bespreking in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> is de tekst op een aantal plaatsen aangepast. De conclusies zijn niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
1.1	Vraagstelling	2
1.2	Werkwijze	2
2	Informatie over de stof.....	3
2.1	Toepassing van de stof.....	3
2.2	Kenmerken van de stof	3
3	Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit	5
3.1	Voedselketenroute.....	5
3.2	Ecotoxiciteit.....	6
4	Discussie en conclusies.....	7
5	Status van dit advies/disclaimer	8
	Literatuur	9
	Bijlage 1. Informatie met betrekking tot i-MTR _{oraal} voor dimethylformamide	11
	Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN DMF.....	12

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

Het RIVM heeft van een bevoegd gezag een aanvraag ontvangen voor normen voor oppervlaktewater voor de stof dimethylformamide (DMF; CAS-nummer 68-12-2). De aanvraag betreft een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm en maximaal aanvaardbare concentratie voor oppervlaktewater (i-JG-MKN en i-MAC-MKN_{eco}).

Voor DMF geldt een beleidsmatig vastgesteld indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (i-MTR) van 0,684 µg/L. Dit is in 2004 afgeleid volgens een methode die nu niet meer wordt gebruikt (Hansler et al., 2008). Bovendien is er geen MAC beschikbaar. In dit advies doet het RIVM daarom een voorstel voor nieuwe normen voor zoet en zout oppervlaktewater.

Per 1 januari 2024 is de Omgevingswet in werking getreden. Daarmee zijn de namen van normen gewijzigd. 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 5).

1.2 Werkwijze

De afleiding van de indicatieve risicogrenzen voor oppervlaktewater is beschreven in de online handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen 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).

Het RIVM heeft in 2012 een rapport uitgebracht met opties voor hersteldoelen voor grond in de omgeving van het voormalige Chemie-Pack in Moerdijk (Wintersen et al., 2012). Na de grote brand bij dit bedrijf zijn stoffen in de bodem gemeten waarvoor geen normen beschikbaar waren. Bijlage 3 van dit RIVM-rapport bevat een advies over gezondheidkundige grenswaarden en bijlage 5 de afleiding van ecotoxicologische risicogrenzen voor water en bodem. Deze risicogrenzen zijn niet officieel vastgesteld. De informatie uit Wintersen et al. (2012) is meegenomen bij het huidige advies. De gegevens uit Hansler et al. (2008) zijn afkomstig uit de toenmalige IUCLID files². Deze zijn niet meer te controleren en/of wijken af van latere evaluaties en worden daarom niet gebruikt voor het huidige advies.

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

² IUCLID = International Uniform Chemical Information system

2 Informatie over de stof

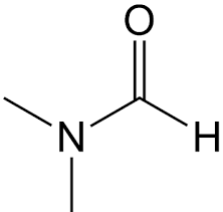
2.1 Toepassing van de stof

DMF is een oplosmiddel dat wordt gebruikt bij de productie van chemische stoffen, coatings en elektronica. De stof wordt ook toegepast als oplosmiddel in ecotoxiciteitsstudies met moeilijk oplosbare stoffen. Doorgaans wordt daar een maximum concentratie aangehouden van 0,1 mL/L (0,01%).

2.2 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van DMF samengevat. Deze zijn overgenomen uit het SVHC support document (ECHA, 2012) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris op de ECHA website (geraadpleegd op 01-05-2025). De informatie over fysisch-chemische eigenschappen en gedrag in het milieu is aangevuld met gegevens van de modellen EPI Suite (US EPA, 2000-2012) en BioLoom (BioByte, 2006).

Tabel 1. Identiteit en classificatie.

Stofnaam	N,N-dimethylformamide
IUPAC-naam	N,N-dimethylformamide
Synoniemen	DMF; Formamide, N,N-dimethyl-
CAS-nummer	68-12-2
Molecuulformule	C ₃ H ₇ NO
SMILES	O=CN(C)C
Structuurformule	
Stofgroep EpiWin	Amides
Geharmoniseerde classificatie ³	Toxisch voor reproductie, cat. 1B (H360D)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ⁴	niet relevant, geharmoniseerde classificatie beschikbaar
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁵	DMF is geregistreerd onder REACH met een productie- en/of importvolume van ≥10000- <100000 ton/jaar. Met ingang van 12 december 2023 is het gebruik van DMF beperkt. Volgens Verordening (EU) 2021/2030 mag DMF niet worden

³ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

⁴ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

⁵ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

	<p>vervaardigd of worden gebruikt als stof als zodanig, als bestanddeel van andere stoffen of in mengsels in een concentratie gelijk aan of groter dan 0,3 % na 12 december 2023 tenzij de fabrikanten en downstreamgebruikers passende risicobeheersmaatregelen nemen en zorgen voor passende operationele omstandigheden die garanderen dat de blootstelling van werknemers lager is dan de vastgestelde DNEL's voor blootstelling van werknemers van 6 mg/m³ voor blootstelling via inademing en 1,1 mg/kg/dag voor blootstelling via de huid.</p> <p>DMF is een ZZS vanwege de classificatie voor reproductietoxiciteit en omdat de stof is aangemerkt als Substance of Very High Concern (SVHC).</p>
Trigger voedselketen	De i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt meegenomen vanwege de classificatie H360D

Tabel 2. Fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit de ECHA SVHC beoordeling (ECHA, 2012a, 2012b), het REACH registratiedossier (ECHA, 2020), aangevuld met gegevens uit OECD (2003), EPI Suite (US EPA, 2000-2012), BioLoom (BioByte, 2006) en J-Check (2025).

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	73,10		ECHA 2012
Verschijningsvorm	kleurloze-gele vloeistof		ECHA 2012
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1x10 ⁶	experimenteel, 25 °C	EPI Suite
	mengbaar		ECHA 2012
Dampspanning [Pa]	516	experimenteel, 25 °C	EPI Suite
	377	20 °C	ECHA 2012
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	7,48x10 ⁻³	experimenteel	EPI Suite
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	-1,01	experimenteel	BioLoom
	-0,85	25 °C	ECHA 2012
pK _a	-0,3	20 °C	ECHA 2012
Readily biodegradable	ja	OECD 301E 100% in 27 d	ECHA 2020 OECD 2003
		OECD 302B 92% in 4 d	ECHA 2020
DT ₅₀ hydrolyse [d]	niet verwacht		ECHA 2020 OECD 2003
DT ₅₀ water/sediment [d]	-		
Log K _{oc} [L/kg]	0,1	geschat	EPI Suite

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Bioconcentratiefactor BCF [L/kg]	0,3-1,2	experimenteel	ECHA 2020 OECD 2003 J-Check
BMF [-]	1	volgens handleiding	

J-Check (2025) rapporteert 4,4% afbraak na 14 dagen in een screeningstest (testrichtlijn onbekend, waarschijnlijk MITI-1 (OECD 301C) maar slechts 14 dagen incubatie). Volgens OECD (2003) zijn deze resultaten in lijn met de gegevens uit de andere studies, omdat de afbraak in de OECD 301E-test plaatsvond tussen dag 14 en 21 ('lag-phase').

Het programma EPI Suite voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 99,8% in water en 0,2% in sediment. Dit is een modelvoorspelling en of dit in de praktijk zo is, hangt af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvracht, frequentie, aantal emissiepunten).

3 Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit

3.1 Voedselketenroute

Bij het afleiden van i-MKN's wordt altijd gekeken naar directe ecotoxiciteit voor waterorganismen. Afhankelijk van de stofeigenschappen moeten de effecten op de voedselketen ook worden meegenomen bij het afleiden van i-JG-MKN. Voor DMF is dit het geval, omdat de stof is geclassificeerd als toxisch voor de reproductie cat. 1B (H360D). Opgemerkt wordt dat leverschade het gevoeligste toxicologische eindpunt is (ECHA, 2019).

Bijlage 1 geeft een samenvatting van beschikbare gezondheidskundige grenswaarden. Het RIVM heeft in 2012 een MTR voor orale blootstelling afgeleid van 60 µg/kg lichaamsgewicht per dag (Wintersen et al., 2012). De Derived No Effect Level (DNEL) uit het REACH registratiedossier is 0,16 mg/kg lg per dag. De Amerikaanse EPA heeft een voorlopige Reference Dose (p-RfD) afgeleid van 0,1 mg/kg lg per dag.

Met het laagste MTR_{oraal} van 60 µg/kg lg per dag, de hoogste gemeten BCF van 1,2 L/kg en de standaard aannames voor lichaamsgewicht en visconsumptie wordt een i-JG-MKN_{water, voedselketen} berekend van 6,1 mg/L. Dit is hoger dan de voorgestelde i-JG-MKN_{eco} van 0,50 mg/L (zie 3.1.3). Uit de gegevens kan verder worden afgeleid dat de voedselketenroute kritisch wordt bij een i-MTR_{oraal} van 5 µg/kg lg per dag. Alle hierboven genoemde gezondheidskundige grenswaarden zijn hoger dan deze waarde.

In de opinie van ECHA over de beperking van het gebruik van DMF onder REACH wordt opgemerkt dat blootstelling van mensen via het milieu kan worden uitgesloten omdat DMF 'readily biodegradable' is en

niet bioaccumuleert (ECHA, 2019). De berekening hierboven bevestigt dat een eventueel risico voor de voedselketen wordt afgedekt door de eco-route.

3.2 Ecotoxiciteit

3.2.1 Bronnen en selectie van ecotoxiciteitsgegevens

Zoals aangegeven in de inleiding, hebben Wintersen et al. (2012) ecotoxicologische risicogrenzen voor water afgeleid. Voor dat rapport is de destijds beschikbare openbare literatuur geraadpleegd en zijn gegevens gebruikt uit de US EPA ECOTOX Knowledgebase, het toenmalige REACH registratiedossier en de beoordeling in het kader van het OECD programma voor 'high production volume chemicals' (OECD, 2003). De gevonden openbare literatuur werd geëvalueerd en gegevens uit het REACH registratiedossier werden meegenomen voor zover er voldoende informatie was om de bruikbaarheid te verifiëren.

De dataset uit Wintersen et al. (2012) is gebruikt als basis voor het huidige advies. Via het OECD eChemPortal zijn de standaard gegevensbronnen gecontroleerd op aanvullende recente gegevens, dit betreft het huidige REACH-registratiedossier (ECHA, 2020) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2025). Daarnaast is de Japanse J-Check database geraadpleegd (J-Check, 2025).

Afgezien van enkele studies in de US EPA Ecotox Knowledgebase zijn er geen relevante recentere studies gevonden. De paar recentere gegevens betreffen studies waarin DMF enkel als oplosmiddel is gebruikt. De oplosmiddelcontrole uit zo'n experiment is dan opgenomen als geen-effectconcentratie. Omdat de concentratie van een oplosmiddel doorgaans zo laag mogelijk wordt gehouden, zijn deze resultaten geen goede weergave van de toxiciteit.

Bijlage 2 geeft een overzicht van de gebruikte ecotoxiciteitsgegevens en bevat een toelichting op de selectie van de toxiciteitsgegevens. Wintersen et al. (2012) maken onderscheid tussen zoetwater en mariene soorten, maar vermelden ook dat beide datasets kunnen worden gecombineerd. Deze werkwijze is ook gebruikelijk bij het afleiden van indicatieve MKN's.

3.2.2 Afleiding i -MAC-MKN_{eco}

De acute data uit Wintersen et al. (2012) worden gebruikt voor het afleiden van de i -MAC-MKN_{eco}. De acute basisset van alg, kreeftachtige en vis is compleet. De laagste acute L(E)C50 is 3534 mg/L voor de mariene alg *Eutreptiella* sp. Met de standaard veiligheidsfactor van 100, wordt een i -MAC-MKN_{eco, zoet} berekend van 35 mg/L. De i -MAC-MKN_{eco, zout} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en is 3,5 mg/L.

3.2.3 Afleiding i -JG-MKN_{eco}

In 2012 is een MTR afgeleid van 0,5 mg/L op basis van een chronische NOEC van 5 mg/L voor de vis *Pimephales promelas* met veiligheidsfactor van 10. Voor het huidige advies wordt dit MTR overgenomen als

i-JG-MKN_{zoet, eco} 0,50 mg/L (weergave volgens handleiding met 2 significante cijfers). De i-JG-MKN_{eco, zout} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en is 0,050 mg/L.

OECD (2003) vermeldt een PNEC van 22,8 mg/L. Deze is afgeleid met een veiligheidsfactor van 50 op een NOEC van 1140 mg/L voor *D. magna*. Gezien het feit dat DMF effecten heeft op de voorplanting van vertebraten, is deze PNEC mogelijk onvoldoende beschermend voor langetermijneffecten op vissen.

Het REACH registratiedossier vermeldt geen PNEC, volgens de registrant zijn er geen effecten gevonden in limietstudies met waterorganismen. Er wordt niet ingegaan op de fish full life cycle (FLC)-studies met vissen, terwijl die wel in het dossier zijn opgenomen als 'supporting' met voldoende betrouwbaarheid (Ri2).

4 Discussie en conclusies

In dit advies doet het RIVM een voorstel voor indicatieve waterkwaliteitsnormen voor stof dimethylformamide (DMF). DMF is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). De overheid streeft ernaar ZZS uit de leefomgeving te weren. Voor ZZS geldt een minimalisatieverplichting.

In onderstaande tabel zijn de voorgestelde indicatieve MKN-waarden samengevat. Voor DMF is de voedselketenroute relevant, maar op basis van de beschikbare gegevens is het onwaarschijnlijk dat deze route lager zou uitkomen dan de route directe ecotoxiciteit.

Tabel 3. Overzicht van indicatieve milieukwaliteitsnormen voor stof dimethylformamide (DMF). Alle waarden zijn in mg/L en gelden voor opgeloste en totaal concentraties.

Zoet oppervlaktewater		Zout oppervlaktewater	
i-JG-MKN _{zoet}	i-MAC-MKN _{zoet}	i-JG-MKN _{zout}	i-MAC-MKN _{zout}
0,50	35	0,050	3,5

Opgemerkt wordt dat er een vrij groot verschil is tussen de i-JG-MKN en i-MAC-MKN. In de praktijk kan dit betekenen dat als eenmalig concentraties boven de MAC-waarde worden aangetroffen, er ook een overschrijding van de i-JG-MKN is.

De bescherming van drinkwaterbronnen is geen onderdeel van de afleiding van generieke waterkwaliteitsnormen, maar hiermee moet wel rekening worden gehouden als deze specifieke gebruiksfunctie in het waterlichaam aanwezig is⁶. Als we uitgaan van de orale risicogrens van 60 µg/kg lichaamsgewicht per dag die is gebruikt voor de voedselketenroute, zijn de MKN's voor oppervlaktewater hiervoor net niet toereikend. Opgemerkt wordt dat het verschil klein is (0,50 vs 0,42 mg/L) en andere organisaties hebben sindsdien hogere

⁶ Zie Handboek immissietoets, beschikbaar via [Emissie-immissietoets | Informatiepunt Leefomgeving](#)

gezondheidskundige grenswaarden afgeleid. Bovendien is DMF goed biologisch afbreekbaar.

De voorgestelde i-MKN_{zoet} van 0,50 mg/L is aanzienlijk hoger dan het huidige i-MTR van 0,684 µg/L uit 2004. In de destijds gebruikte methode werd rekening gehouden met de totale blootstelling van mensen via allerlei routes. Bovendien werd een standaard gezondheidskundige grenswaarde gebruikt die een factor 3000 lager is dan de hierboven genoemde waarde.

5 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en extern getoetst door de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* (WK normstelling water en lucht). Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat kan dit RIVM-advies gebruiken om indicatieve waterkwaliteitsnormen vast te stellen. Vastgestelde normen zijn te vinden op de website Risico's van Stoffen.

Literatuur

Inclusief referenties uit de bijlagen

- Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows. Claremont, USA. Biobyte Corp.
- ECHA. 2012a. Substance Name: N,N-dimethylformamide EC Number: 200-679-5 CAS Number: 68-12-2 MEMBER STATE COMMITTEE SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION OF N,N-DIMETHYLFORMAMIDE AS A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN BECAUSE OF ITS CMR1 PROPERTIES Adopted on 29 November 2012.
- ECHA. 2012b. Annex XV dossier PROPOSAL FOR IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE AS A CATEGORY 1A OR 1B CMR, PBT, vPvB OR A SUBSTANCE OF AN EQUIVALENT LEVEL OF CONCERN Substance Name(s): N,N-dimethylformamide EC Number(s): 200-679-5 CAS Number(s): 68-12-2 Submitted by: Swedish Chemicals Agency. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/5d7b909d-ef93-4fb3-8ca0-60e4e799e0e6>.
- ECHA. 2019. Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on N,N-Dimethylformamide ECHA/RAC/RES-O-0000006695-63-01/F Adopted 20 September 2019.
- ECHA. 2020. Registration dossier dimethylformamide EC number 200-679-5, CAS number 68-12-2. Registration type: Article 10 – Full. Registration role: lead (joint submission) Last updated 06-Oct-2020. Geraadpleegd 01-05-2025. Beschikbaar via: [N,N-dimethylformamide 100.000.617 | 943f1943-e399-43da-84ac-78bbd270e8d0 - ECHA CHEM](https://echa.europa.eu/100.000.617|943f1943-e399-43da-84ac-78bbd270e8d0)
- El Jay A. 1996. Toxic Effects of Organic Solvents on the Growth of *Chlorella vulgaris* and *Selenastrum capricornutum*. Bull Environ Contam Toxicol 57: 191-198.
- Hansler RJ, Traas TP, Mennes WC. 2006. Handreiking voor de afleiding van indicatieve milieukwaliteitsnormen RIVM rapport 601503024/2006.
- Hansler RJ, van Herwijnen R, Posthumus R. 2008. Indicatieve milieukwaliteitsnormen voor prioritaire stoffen 2004. RIVM rapport 601782012/2008.
- Hutchinson TH, Shillabeer N, Winter MJ, Pickford DB. 2006. Review. Acute and chronic effects of carrier solvents in aquatic organisms: A critical review. Aquat Toxicol 76: 69-92.
- J-Check. 2025. Japan Chemicals Collaborative Knowledge database. Beschikbaar via: [68-12-2 / 2-680](https://www.j-check.com/). Geraadpleegd 01-05-2025.
- LeBlanc GA, Surprenant DC. 1983. The Acute and Chronic Toxicity of Acetone, Dimethyl Formamide, and Triethylene Glycol to *Daphnia magna* (Straus). Arch Environ Contam Toxicol 12: 305-310.
- OECD. 2003. SIDS Initial Assessment Report For SIAM 13. Bern, Switzerland, 6-9 November 2001. Last update July 2003. Beschikbaar via [OECD's Work on Co-operating in the Investigation of High Production Volume Chemicals - Chemical Detailed Results](https://www.oecd.org/chemicalsafety/sids/13/)
- OECD. 2019. Guidance document on aqueous-phase aquatic toxicity testing of difficult test chemical. OECD Environment, Health and

- Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 23 (Second Edition). Parijs, Frankrijk. ENV/JM/MONO(2000)6/REV1.
- State of Michigan. 2015. Chemical update worksheet dimethylformamide. Beschikbaar via [Dimethylformamide Worksheet](#).
- US EPA. 1978. Acute and chronic toxicity of four organic chemicals to fish. United States Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory Duluth. Draft September 1978.
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- US EPA. 2007. Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Dimethylformamide (CASRN 68-12-2) U.S. Environmental Protection Agency, Superfund Health Risk Technical Support. Beschikbaar via: [Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Dimethylformamide \(CASRN 68-12-2\)](#).
- US EPA. 2024. ECOTOX Knowledgebase. United States Environmental Protection Agency. Beschikbaar via: <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>. Geraadpleegd 01-05-2024.
- Wintersen A, Janssen P, Verbruggen E, Lijzen J. 2012. Opties voor doelstellingen voor herstel voor grond bij Chemie-Pack Moerdijk. RIVM rapport 607093001.
- .

Bijlage 1. Informatie met betrekking tot i-MTR_{oraal} voor dimethylformamide

In deze bijlage geeft een kort overzicht van de beschikbare gegevens op basis waarvan de voedselketenroute kan worden doorgerekend. Omdat deze route niet kritisch is, wordt geen uitgebreide evaluatie uitgevoerd.

Hansler et al. (2008) gebruikten een Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) van 0,02 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Waarschijnlijk is dit een standaardwaarde gebaseerd op een Threshold of Toxicological Concern (TTC) van 1,5 µg per persoon per dag, uitgaande van een lichaamsgewicht (lg) van 70 kg (Hansler et al., 2006).

Het RIVM heeft in 2012 een rapport uitgebracht met opties voor hersteldoelen voor grond in de omgeving van het voormalige Chemie-Pack in Moerdijk (Wintersen et al., 2012). Na de grote brand bij dit bedrijf zijn stoffen in de bodem gemeten waarvoor geen normen beschikbaar waren. Bijlage 3 van dat RIVM-rapport bevat een advies over gezondheidkundige grenswaarden voor diverse stoffen. Voor DMF is een MTR_{oraal} afgeleid van 60 µg/kg lg per dag. Dit MTR is gebaseerd op een NOAEL van 200 ppm (ca. 12 mg/kg lg per dag) uit een sub-chronische studie met ratten, waarin levereffecten werden gezien bij 500 ppm. Er is een veiligheidsfactor van 200 toegepast, bestaande uit een factor 2 voor tijdsduur, 10 voor inter- en 10 voor intraspecies verschillen.

De US EPA heeft in 2007 een 'provisional chronic Reference dose (p-RfD) afgeleid van 0,1 mg/kg lg per dag. Deze is gebaseerd op een orale NOAEL van 96 mg/kg lg per dag voor levereffecten uit een sub-chronische dieetstudie met muizen. Er is een veiligheidsfactor toegepast van 1000 (US EPA, 2007). De rattenstudie die ten grondslag ligt aan het hierboven genoemde MTR_{oraal} van 60 µg/kg lg per dag, wordt ook besproken in evaluatie van de US EPA. Daarin stelt men de LOAEL van deze studie niet op 500 ppm, maar op 1000 ppm. Met de gewichten van de dieren in de studie komt dit overeen met 77-85 mg/kg lg per dag. Er wordt opgemerkt dat de beoordeling van veranderingen in cholesterol, fosfolipiden en levervet wordt gecompliceerd door het kleine aantal dieren, grote variatie in gemiddelde binnen groepen en onvoldoende informatie over normale waarden. De US EPA kiest voor een LOAEL van 5000 ppm op basis van verhoogd levergewicht en lichte histopathologie. De NOAEL is 1000 ppm, dit is de hoogste dosering met een verhoogd levergewicht zonder histologische veranderingen (US EPA, 2007).

Het REACH registratiedossier vermeldt een Derived No Effect Level (DNEL) voor de algemene bevolking van 0,16 mg/kg lichaamsgewicht per dag (ECHA, 2020). Deze is afgeleid met behulp van *route-to-route* extrapolatie vanuit een DNEL voor werkers van 6 mg/m³ die is geadviseerd door het Risk Assessment Committee van ECHA (ECHA, 2019). Deze inhalatoire DNEL is omgerekend naar een orale DNEL met behulp van een ademvolume voor werkers van 0,14 m³/kg lichaamsgewicht (10 m³ per persoon). Er is een correctie toegepast voor blootstellingsduur (5 d/week, 8 u/dag vs 7 d/week, 24 u/d) en het 1,5

keer hogere ademvolume voor werkers tijdens lichte inspanning. Verder is een assessment factor van 2 toegepast om rekening te houden met gevoelige groepen in de bevolking. De DNEL is in lijn met de p-RfD van de US EPA (2007).

De State of Michigan (2015) gebruikt bovengenoemde 'provisional Reference dose (p-RfD) van 0,1 mg/kg lg per dag van de US EPA (2007).

Met de voorgestelde i-JG-MKN_{eco} van 0,50 mg/L en een BCF van 1,2 L/kg (zie Bijlage 1) kan worden berekend dat de voedselketenroute kritisch wordt bij een i-MTR_{oraal} van 5 µg/kg lg per dag. Alle hierboven genoemde gezondheidkundige grenswaarden zijn hoger dan deze waarde. Dit betekent dat de i-JG-MKN_{eco} voldoende beschermend is.

Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN DMF

1. TOXICITEIT

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

Resultaten	Referentie
i-MTR _{oraal} = 60 µg/kg lichaamsgewicht per dag	Wintersen et al. (2012) zie bijlage 2

1.2 Ecotoxiciteit

Hieronder zijn de tabellen gekopieerd met de geselecteerde ecotoxiciteitsgegevens (laagste per soort) uit Wintersen et al. (2012). Er is onderscheid gemaakt in zoetwater en mariene soorten.

Table 14. dimethylformamide: selected freshwater toxicity data for ERL derivation.

Chronic Taxonomic group	NOEC/EC₁₀ (mg.L⁻¹)	Acute Taxonomic group	L(E)C₅₀ (mg.L⁻¹)
Algae		Protozoa	
<i>Chlorella vulgaris</i>	1900	<i>Paramecium caudatum</i>	20500
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	2845	<i>Spirostomum ambiguum</i>	8186 ^a
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	≥ 1000	Algae	
		<i>Chlorella protothecoides</i>	4200^b
		<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	5600 ^b
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	5420
Crustacea		Crustacea	
<i>Daphnia magna</i>	1140 ⁱ	<i>Daphnia magna</i>	4500 ^d
		Insecta	
		<i>Paratanytarsus parthenogeneticus</i>	36200
		Mollusca	
		<i>Alexa hypnorum</i>	> 3680
Pisces		Pisces	
<i>Danio rerio</i>	2387 ^j	<i>Carassius auratus</i>	> 3680
<i>Pimephales promelas</i>	5	<i>Cyprinus carpio</i>	> 1000
<i>Salvelinus fontinalis</i>	43	<i>Ictalurus punctatus</i>	> 3680
		<i>Lepomis macrochirus</i>	6300 ^e
		<i>Oncorhynchus mykiss</i>	10523 ^f
		<i>Oryzias latipes</i>	> 10000 ^g
		<i>Pimephales promelas</i>	7030 ^h
Amphibia			
<i>Xenopus laevis</i>	≥ 44		

^a 24 h test duration, most sensitive endpoint (deformations)

^b Exposure duration 120 h

^c Endpoint chlorophyll a content

^d Most sensitive life stage (< 6 h)

^e Exposure duration 7 days

^f Geometric mean of 9800 and 11300 mg.L⁻¹

^g LC50 at relevant temperature (20 °C)

^h Exposure duration 7 days under flow-through conditions

ⁱ Most sensitive endpoint and test duration, 28 d NOEC survival and reproduction

^j Geometric mean of 1096 and 5200 mg.L⁻¹

Table 15. dimethylformamide: selected marine toxicity data for ERL derivation.

Chronic Taxonomic group	NOEC/EC₁₀ (mg.L⁻¹)	Acute Taxonomic group	L(E)C₅₀ (mg.L⁻¹)
Algae		Bacteria	
<i>Teraselmis tetrathele</i>	5300	<i>Vibrio fischeri</i>	16207 ^a
<i>Dunaliella tetriolecta</i>	9100	Algae	
<i>Isochrysis galbana</i>	1300	<i>Teraselmis tetrathele</i>	12960
<i>Pavlova lutheri</i>	830	<i>Dunaliella tetriolecta</i>	14191
<i>Chaetoceros calcitrans</i>	10000	<i>Isochrysis galbana</i>	6725
<i>Skeletonema costatum</i>	5300	<i>Pavlova lutheri</i>	4541
<i>Prorocentrum minimum</i>	6600	<i>Chaetoceros calcitrans</i>	13951
<i>Eutreptiella sp.</i>	470	<i>Skeletonema costatum</i>	11896
<i>Heterosigma akashiwo</i>	1700	<i>Prorocentrum minimum</i>	12095
		<i>Eutreptiella sp.</i>	3534
		<i>Heterosigma akashiwo</i>	6504

^a Geometric mean of 17500, 12900, 12300, 20133 and 20000 mg.L⁻¹.

De US EPA Ecotox Knowledgebase bevat geen relevante gegevens van na 2011. De NOEC's voor de vissen *Pimephales promelas* en *Salvelinus fontinalis* zijn veel lager dan de andere waarden. Hieronder volgt daarom een korte toelichting op deze testen.

De gerapporteerde chronische NOEC's zijn afkomstig uit studies die worden genoemd in zowel de US EPA Knowledgebase (US EPA, 2025), de evaluatie door OECD (2003) en het REACH registratiedossier (ECHA, 2020). Het betreft een voorlopige rapportage van een niet-gepubliceerde studie (US EPA, 1978). In de OECD-evaluatie wordt deze studie aangemerkt als 'Critical study for SIDS endpoint', maar de resultaten zijn uiteindelijk niet meegenomen in de PNEC-afleiding omdat het een voorlopige rapportage betrof en de betrouwbaarheid niet kon worden vastgesteld (Ri4, 'not assignable'). Het REACH registratiedossier bevat dezelfde gegevens onder verwijzing naar een later jaartal en duidt de resultaten aan met Ri2 ('reliable with restrictions'). De samenvattingen in het REACH registratiedossier zijn echter nagenoeg gelijk aan die in de OECD-evaluatie en geven niet meer informatie. Hieronder staat een beschrijving op basis van OECD (2003).

In de studie met *P. promelas* werd de F0 generatie gedurende 4 maanden blootgesteld aan DMF en de F1 generatie gedurende 60 dagen. Testconcentraties waren 5, 11, 20, 44 en 94 mg/L. Bij de hoogste concentratie van 94 mg/L was er een vertraging in de ei-afzetting van de F0-generatie. De ontwikkeling van de F1 was vertraagd bij 5 mg/L en hoger, maar er werden geen afwijkingen gevonden. Na 1 maand was er een concentratie-afhankelijke afname in grootte van de vissen en na 2 maanden een toename in sterfte. De samenvatting geeft geen informatie over de groei en sterfte per concentratie, maar vermeldt dat de auteurs van de studie aangeven dat de MATC tussen 5 en 11 mg/L ligt. MATC staat voor Maximal Acceptable Toxicant Concentration en is gedefinieerd als het geometrisch gemiddelde van NOEC (No Observed Effect Concentration) en LOEC (Lowest Observed Effect Concentration). In dit geval is de MATC gerapporteerd als groter dan 5 en kleiner dan 11 mg/L, wat waarschijnlijk betekent dat in deze studie de NOEC 5 mg/L was en de LOEC 11 mg/L. De NOEC van 5 mg/L is gebruikt in Wintersen et al. (2012).

De studie met *Salvelinus fontinalis* had dezelfde opzet met concentraties 4,5, 10,6, 21,2, 42,8 en 98,2 mg/L. Er waren geen effecten op de F0 en geen duidelijke effecten op reproductie. Bij 42,8 mg/L en hoger was er minder overleving in de F1. Uit de samenvatting blijkt echter niet hoeveel effect er was bij welke concentratie. Volgens de samenvatting geven de auteurs aan dat de MATC ligt tussen 42,8 en 98,2 mg/L. Wintersen et al. (2012) gebruiken een afgeronde NOEC van 43 mg/L.

De conclusie van het voorgaande is dat er onzekerheid is over de NOEC's voor vissen. De samenvatting in OECD (2003) noemt de inschatting van de MATC door de auteurs, maar geeft geen informatie om een NOEC te verifiëren. Gezien de classificatie van DMF zijn reproductiestudies met vissen wel relevant. Daarom is nog gezocht op internet naar aanvullende informatie. Een review van Hutchinson et al. (2006) over acute en chronische effecten van oplosmiddelen op waterorganismen noemt twee full life cycle (FLC) studies met *P. promelas* waarbij DMF als oplosmiddel is gebruikt. In de ene studie werd bij 100 µL/L (94,4 mg/L) een significant hogere concentratie vitellogenine (VTG) gevonden in het plasma van de F0-vrouwtjes, evenals een significant lagere reproductie. De F1 werd blootgesteld aan

20 µL/L (19,8 mg/L) en had geen afwijkende VTG concentratie, maar eventuele effecten op de reproductie van de F1 werden in deze studie niet gemeten. In de tweede studie werd geen effect gevonden op de ei-afzet van de F0 bij 2,86 µL/L (2,7 mg/L). Deze laatste studie ondersteunt de keuze van een NOEC van 5 mg/L als laagste chronische waarde.

2. Afleiding i-risicogrenzen

i-JG-MKNzoet

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} = 7,3 mg/kg voedsel	$i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}} = i\text{-MTR}_{\text{oraal}} \times 70 \text{ kg lg} \times 0,2 / 0,115 \text{ kg voedsel} = 60 \times 70 \times 0,2 / 0,115 = 7,3 \text{ mg/kg}$
3	i- JG-MKN _{water, voedselketen} = 6,1 mg/L	$i\text{- JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}} = i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}} / \text{BCF} = 7,3 \text{ mg/kg voedsel} / 1,2 \text{ L/kg} = 6,1 \text{ mg/L}$
4	De i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt gebruikt voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} en i-JG-MKN _{zout}	

i-JG-MKN_{zoet, eco} en i-JG-MKN_{zout, eco}

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen JG-MKN aanwezig?	Ja → STOP Nee → 2
2	gedegen MTR _{zoet} aanwezig?	Ja → 3
3	voedselketenroute afgedekt?	Ja → STOP zie tekst

Als er een gedegen MTR-afleiding beschikbaar is en de voedselketenroute is afgedekt, hoeft volgens het stappenschema van de handleiding geen nieuwe i-JG-MKN te worden afgeleid. Wintersen et al. (2012) hebben een MTR afgeleid van 0,5 mg/L op basis van de NOEC van 5 mg/L voor *P. promelas* met een veiligheidsfactor van 10. Zoals hierboven is uitgelegd, is er onzekerheid over deze NOEC omdat er niet voldoende informatie beschikbaar is over de onderliggende studie. Omdat DMF toxisch is voor reproductie, zijn langetermijneffecten op vissen bij lage concentraties niet uitgesloten. Voor het huidige advies is er daarom voor gekozen om het MTR uit 2012 over te nemen als i-JG-MKN_{zoet, eco}. In lijn met de handleiding wordt de i-JG-MKN_{zoet, eco} weergegeven met twee significante cijfers als 0,50 mg/L.

In 2012 is geen MTR afgeleid voor het mariene milieu. Voor het huidige advies wordt i-JG-MKN_{zout, eco} afgeleid op basis van de i-JG-MKN_{zoet, eco} met een extra veiligheidsfactor van 10. De i-JG-MKN_{zout, eco} is 0,050 mg/L.

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

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 6,1 mg/L	De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zoet}
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 0,50 mg/L	
i-JG-MKN _{zout, eco} = 0,050 mg/L	
i-JG-MKN_{zoet} = 0,50 mg/L	
i-JG-MKN_{zout} = 0,050 mg/L	

i-MAC-MKN_{zoet, eco} en i-MAC-MKN_{zout, eco}

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele acute data voor water?	Ja → 4
3	n.v.t.	
4	Bereken i-MAC _{zoet, eco} standaard AF 100, variatie tussen soorten is groot (stdev log LC50 >0,5)	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = LC _{50,min} / AF = 3534 / 100 → 5
5	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = 35 mg/L i-MAC-MKN _{zout, eco} = 3,5 mg/L	iMACMKN _{zout, eco} = iMACMKN _{zoet, eco} /10

selectie i-MAC-MKN_{zoet, eco} en i-MAC-MKN_{zout, eco}

	Opmerking
i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 35 mg/L	
i-MAC-MKN_{zout, eco} = 3,5 mg/L	