



RIVM-VSP advies

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl
KvK Utrecht 30276683
T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Opdrachtgegevens

| | |
|--------------------|---|
| Opdracht | Afleiden indicatieve humane MTR voor 4 stoffen: 1. petroleum destillaten (CAS nr. 64742-53-6, 64742-53-5, 64742-65-0) 2. tert-butyl hydro peroxide (CAS nr. 75-91-2) 3. Acrylamide (CAS nr. 79-06-1) 4. N,N'-methylenediacrylamide (CAS nr. 110-26-9) |
| Opdrachtgever | Frank Ammerlaan/Arnoud Jonkers (DCMR) |
| Projectnummer RIVM | M/260101/18/CC |
| Datum opdracht | 28-11-2017 |
| Datum rapportage | 08-03-2018 (eerste versie) 07-03-2019 (gewijzigd) |
| Auteur(s) | Femke Affourtit (RIVM-VSP) |
| Toetsers(s) | Paul Janssen (RIVM-VSP) |
| Datum toetsing | 08-03-2018 |
| Status | Definitief De wijziging betreft een tekstuele aanpassing over de ZZS-status van N,N'-methylenediacrylamide. |

Inhoud

| | | |
|---|-------------------------------|---|
| 1 | Inleiding | 3 |
| 2 | Werkwijze | 3 |
| 3 | Resultaten en discussie | 3 |
| 4 | Literatuur..... | 9 |

1 Inleiding

Voor het beoordelen van luchtverontreiniging in het kader van een tweetal vergunningprocedures verzoekt DCMR het RIVM-VSP om voor 4 stoffen humane indicatieve MTR-waarden voor inhalatoire blootstelling (humane i-MTRs voor lucht) en de daarbij behorende VR-waarden (humane i-VRs voor lucht) af te leiden.

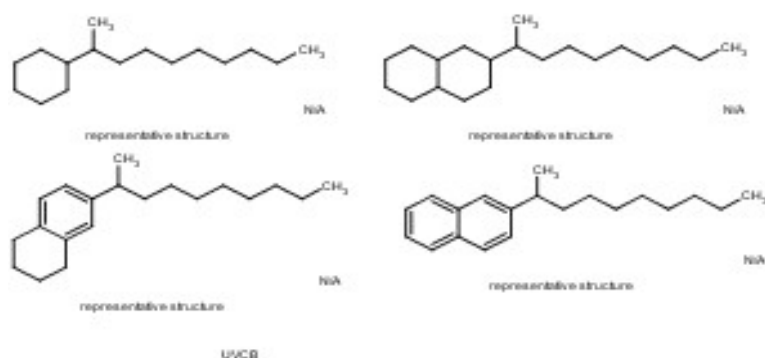
2 Werkwijze

De afleiding van de humane indicatieve MTRs voor lucht is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter *et al.*, 2015). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar dit RIVM-rapport. De afleidingswijze van een Verwaarloosbaar Risiconiveau (VR) is het MTR/100.

3 Resultaten en discussie

3.1 Petroleum destillaten (CAS nr. 64742-53-6, 64742-53-5, 64742-65-0)

Het petroleumdestillaat met CAS-nummer 64742-53-6 is een complex mengsel van koolwaterstoffen dat wordt verkregen door de behandeling van een aardoliefractie met waterstof in de aanwezigheid van een katalysator. Het mengsel bestaat voornamelijk uit cycloparaffinen (twee derde deel) en aromatische koolwaterstoffen (een derde deel), overwegend C15 tot en met C30. Het mengsel bevat relatief weinig lineaire paraffinen. De molecuulstructuur zoals weergegeven in de REACH registratie is weergegeven in figuur 1.



Figuur 1: Molecuul structuur CAS nr. 64742-53-6

Het petroleumdestillaat met CAS nr. 64742-65-0, ook wel aangeduid als 'hydrotreated light naphthenic', is een complex mengsel van koolwaterstoffen dat wordt verkregen door verwijdering van lineaire paraffinen uit een aardoliefractie door solventkristallisatie. Dit mengsel bestaat voornamelijk uit verzadigde koolwaterstoffen (cycloparaffinen) en aromatische koolwaterstoffen, overwegend C20 tot en met C50.

Voor het petroleumdestillaat met CAS nr 64742-53-5 is geen REACH registratie of C&L notificatie beschikbaar. Dit destillaat wordt aangeduid als een 'hydrotreated heavy naphthenic' destillaat. In vergelijking met het petroleumdestillaat met CAS-nr. 64742-53-6, ('hydrotreated light naphthenic'), heeft 'hydrotreated heavy naphthenic' destillaat een hogere gemiddelde molecuulmassa (290 respectievelijk 440-500). Op basis hiervan lijken de zwaardere cycloparaffinen de belangrijkste componenten in dit destillaat. Verdere informatie over de samenstelling van dit petroleumdestillaat ontbreekt. US-EPA (2011) beschrijft twee andere destillaten, die ook worden aangeduid als 'hydrotreated heavy naphthenic', nl. CAS-nrs 64742-52-5 en 64742-54-

7. Deze lijken qua samenstelling waarschijnlijk sterk op het destillaat met CAS-nr 64742-53-5, maar er is geen informatie beschikbaar om dit te kunnen verifiëren.

De petroleumdestillaten CAS nr 64742-53-6 en CAS nr 64742-65-0 hebben een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan kanker veroorzaken' (Carc. 1B) met noot L. Noot L geeft aan dat de stof niet als kankerverwekkend hoeft te worden ingedeeld als kan worden aangetoond dat zij minder dan 3 % DMSO-extract bevat.

Op basis van de classificatie Carc. 1B zijn bepaalde complexe aardoliederivaten met meer dan 3% DMSO-extract een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). Het RIVM heeft geen informatie over de vraag in hoeverre de petroleumdestillaten met CAS nrs. 64742-53-6 en 64742-65-0 (en mogelijk CAS 64742-53-5) voldoen aan de voorwaarde van minder dan 3% DMSO-extract. Als ze voldoen aan deze voorwaarde zijn ze geen ZZS.

De petroleumdestillaten CAS nr 64742-53-6 en CAS nr 64742-65-0 zijn in de REACH registraties door de registrant ook geclassificeerd als 'Kan dodelijk zijn als de stof bij inslikken in de luchtwegen terechtkomt' (Asp. Tox. 1), 'Veroorzaakt schade aan organen (nieren, botten) bij langdurige of herhaalde dermale blootstelling (STOT RE 1) en 'Kan mogelijk de vruchtbaarheid of het ongeborn kind schaden' via dermale blootstelling (Repr. 2).

In een screening level assessment heeft US-EPA (2011) de beschikbare gegevens voor een groot aantal petroleumdestillaten samengevat. De petroleumdestillaten met CAS nrs. 64742-53-6, 64742-53-5 en 64742-65-0 vallen in de US-EPA-indeling onder subcategorie II 'Highly and Severely Refined Distillate Base Oils'. US-EPA rapporteert geschatte waarden voor de dampdruk, wateroplosbaarheid en Henry-coëfficiënt voor de beoordeelde destillaten. Voor de petroleumdestillaten met CAS nrs. 64742-53-6, 64742-53-5¹ en 64742-65-0 schat US-EPA een heel lage wateroplosbaarheid (10^{-10} - 0,04 mg/L bij 25 °C), een heel lage tot matige vluchtigheid ($1,3 \cdot 10^{-6}$ - 13 Pa bij 25 °C) en een hoge Henry-coëfficiënt ($1,44 \cdot 10^5$ - $1,53 \cdot 10^8$ Pa.m³/mol bij 25 °C). Ondanks de hoge Henry-coëfficiënten wordt slechts geringe vervluchtiging uit water verwacht voor deze destillaten. De geschatte verdeling over milieucompartimenten op basis van milieuchemische eigenschappen (fugaciteitsmodel) geeft aan dat slechts 1 tot 6% in lucht verwacht wordt (US-EPA, 2011).

RIVM heeft de petroleumdestillaten met CAS nrs. 64742-53-6, 64742-53-5 en 64742-65-0 niet eerder beoordeeld voor normafleiding. Ook andere erkende instanties die toxicologische normen afleiden voor de algemene bevolking, zoals WHO, US-ATSDR, US-EPA of EFSA, hebben dit voor deze petroleumdestillaten niet gedaan. Wel hebben RIVM (Baars *et al*, 2001) en ATSDR (1998) normen afgeleid voor alifatische en aromatische deelfracties van petroleumkoolwaterstoffen. Fracties werden verdeeld op basis van equivalent koolstofgetal (EC). Fractie-specifieke orale en inhalatoire normen (RfDs, RfCs) werden afgeleid. Voor de >EC16-EC35 alifatische en aromatische koolwaterstoffen, die voor de huidige petroleumdestillaten een belangrijke component zijn, werd echter geen fractie-specifieke Reference Concentration (RfC) (luchtnorm) afgeleid vanwege de geringe vluchtigheid van deze fractie (geen luchtnorm noodzakelijk geacht).

In de beoordeling van de petroleumkoolwaterstoffen zoals voorgesteld door RIVM en ATSDR werd een aparte beoordeling voor de bekende carcinogene componenten in de petroleumfracties voorgeschreven. Dat betekent dat de kankerverwekkende effecten eerst geëvalueerd moeten worden voordat eventuele orale of inhalatoire fractie-

¹ Dit specifieke CAS-nr. wordt niet genoemd in het document van de US-EPA maar de wel door US-EPA opgevoerde CAS-nrs 64742-52-5 en 64742-54-7, beide aangeduid als "hydrotreated heavy paraffinic" zijn waarschijnlijk sterk vergelijkbaar met CAS-nr. 64742-53-5.

specifieke RfDs/RfCs kunnen worden toegepast. Een dergelijk aanpak ligt ook voor de hand voor de petroleumdestillaten met CAS nrs. 64742-53-6, 64742-53-5 en 64742-65-0. Als het gaat om destillaten met een DMSO-extract groter dan 3% dienen ze beschouwd te worden als ZZS op basis van Carc. 1B. Voor destillaten met een DMSO-extract kleiner 3% zou eventueel een RfC ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) kunnen worden afgeleid voor niet-carcinogene effecten maar dergelijke destillaten zijn geen ZZS en toetsing aan een $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ lijkt daarvoor minder urgent. Voor de destillaten die wel ZZS zijn, zou afleiding van een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ op basis van kwantificering van het carcinogene risico de aangewezen route zijn maar daarvoor ontbreken de gegevens. Er zijn geen studies bekend waaruit voor deze petroleumdestillaten dosis-responsinformatie te halen is waarmee geschat kan worden bij welke concentraties in lucht het extra kankerrisiconiveau van 1 op 10000 per leven (MTR -niveau) bereikt zou worden. Een mogelijke benadering door te kijken naar de mogelijk aanwezig individuele carcinogenen in de drie petroleumdestillaten met CAS nrs. 64742-53-6, 64742-53-5 en 64742-65-0, lijkt niet uitvoerbaar omdat de mengsels slechts in globale zin omschreven zijn. De conclusie is dat voor de drie petroleumdestillaten geen $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ kan worden afgeleid.

Conclusie:

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$: niet afleidbaar

$i\text{-VR}_{\text{lucht}}$: niet afleidbaar

3.2 Tert-butyl hydro peroxide (CAS nr. 75-91-2)

Tert-butyl hydro peroxide (TBHP) heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Verdacht van het veroorzaken van genetische schade' (Muta. 2).

Daarnaast is deze stof in de REACH registraties geclassificeerd als 'Dodelijk bij inademing' (Acute Tox. 2), 'Giftig bij contact met de huid' (Acute Tox. 3), 'Veroorzaakt ernstig oogletsel' (Eye Dam. 1), 'Veroorzaakt ernstige brandwonden' (Skin Corr. 1C), 'Giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 2), 'Ontvlambare vloeistof en damp' (Flam. Liq. 3), 'Schadelijk bij inslikken' (Acute Tox. 4), 'bij verhitting kan brand ontstaan' en 'kan een allergische huidreactie veroorzaken'.

In de REACH-registratie is voor TBHP een inhalatoire DNEL voor lange termijn-blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid voor systemische effecten van $910 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en voor lokale effecten van $750 \mu\text{g}/\text{m}^3$. De DNEL voor systemische effecten is gebaseerd op een toxiciteitsstudie met herhaalde dosering bij ratten via orale gavage gedurende 45 dagen. De DNEL voor lokale effecten is gebaseerd op een 90-dagen inhalatiestudie bij ratten. De exacte afleidingswijze voor de DNELs is echter niet gerapporteerd.

Het EU Risk Assessment report (EU RAR, 2007) concludeert dat de stof *in vitro* intrinsiek genotoxisch is. De *in vivo* gegevens over genotoxiciteit van TBHP zijn beperkt. TBHP wordt als mogelijk mutageen beschouwd op de plaatsen van eerste contact in somatische cellen. Echter, vanwege de snelle omzetting van TBHP is het onwaarschijnlijk dat via de normale blootstellingsroutes TBHP de systemische circulatie kan bereiken. Dientengevolge zal TBHP de kiemcellen niet bereiken na orale, inhalatoire- en dermale blootstelling en waarschijnlijk ook niet resulteren in erfelijke genetische schade. De verwachting is dat de lokale mutagene potentie van TBHP laag is aangezien de genotoxische effecten voornamelijk werden waargenomen bij zeer hoge doseringsniveaus (EU RAR, 2007).

Lokale carcinogeniteit kan niet worden uitgesloten voor weefsels die direct aan TBHP worden blootgesteld. Een onderbouwing dat TBHP een lokaal mutageen is, kan worden verkregen op basis van read-across tot de verwante stof di-tert-butylperoxide (DTBP). RAC neemt aan dat het onderliggende mechanisme van radicaalvorming vergelijkbaar is tussen DTBP en TBHP (RAC Opinion, 2014). DTBP heeft ook een geharmoniseerde indeling als Muta. 2. Overall concludeert de RAC dat een mutagene werking in weefsels die direct in contact komen met TBHP niet kan worden uitgesloten op basis van de beschikbare data (RAC Opinion, 2014).

Voor wat betreft de mogelijke carcinogene werking in proefdieren of mens zijn er geen gegevens dus kwantificering van het mogelijke kankerrisico is niet mogelijk (conclusie EU RAR, 2007). In de risicobeoordeling voor mensen blootgesteld via het milieu gebruikt het EU RAR als uitgangspunt een NOAEL van 30 mg/kg/dag afkomstig uit een orale gavage studie waarbij ratten 45 dagen werden blootgesteld aan 70% TBHP. Dit is dezelfde studie welke als uitgangspunt is gebruikt voor afleiden van inhalatoire DNEL voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking voor systemische effecten. Van de NOAEL is een NAEL van 21 mg/kg/dag berekend voor 100% TBHP. Door toepassen van een veiligheidsfactor van 200 (10 voor interspecies, 10 voor intraspecies, 2 voor semi chronische – chronische studie) komt de EU RAR tot een veilige referentiewaarde van 0,105 mg/kg/dag voor orale blootstelling.

Om de mogelijke niet-carcinogene lokale effecten in de luchtwegen te beoordelen kunnen de uitgevoerde inhalatiestudies in ratten gebruikt worden. De RAC beschrijft in het achtergrond document met betrekking tot de geharmoniseerde classificatie van TBHP het resultaat van een 28-dagen inhalatiestudie met TBHP bij ratten, resulterend in een NOAEC van 7,2 mg/m³ (nose/head-only toediening gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week) Bij de hoogste testconcentratie van 67 mg/m³ was hyperplasie/metaplasie van epitheel van de neusholte waarneembaar. Bij de LOAEL van 22,6 mg/m³ werd een verhoogde inbouw van BrdU in het neusholte-epitheel (wijzend op verhoogde DNA-replicatie) gevonden (RAC Background document, 2014). Het registratiedossier vermeldt een 13-wekeninhalatiestudie in ratten uit 2013 met dezelfde testconcentraties (nose-only toediening gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week). Bij 67 mg/m³ werd een verhoogde incidentie hyperplasie in het neusepitheel gevonden. In de mannetjes was het voorkomen van lokale ontstekingsreacties verhoogd in neusepitheel bij 22,6 en 67 mg/m³; in de vrouwtjes was dit niet het geval (REACH Registratiedossier TBHP).

Voor mogelijke systemische effecten na inhalatie kan op basis van de orale referentiewaarde in de EU RAR via route-naar-route extrapolatie een MTR van 0,37 mg/m³ berekend worden (berekening 0,105 mg/kg/dag x 70kg ÷ 20m³). Voor de mogelijke lokale niet-carcinogene effecten na inhalatie kan op basis van de semichronische NOAEL van 7,2 mg/m³ een i-MTR_{lucht} afgeleid worden van 26 µg/m³ (NOAEL omgerekend naar continue expositie 1285 µg/m³; assessmentfactoren: interspecies 2,5; intraspecies 10, subchronisch naar chronisch 2). Deze waarde is lager dan de waarde op basis van systemische effecten van 370 µg/m³. De laagste van beide waarden wordt voorgesteld als i-MTR_{lucht}. In deze i-MTR_{lucht} zit extra onzekerheid vanwege het ontbreken van inhalatoire carcinogeniteitsdata voor deze stof (dergelijk data zouden uitsluitsel kunnen geven over het door RAC en EU RAR gesignaleerde mogelijke risico op een (zwakke) lokale mutagene werking bij inhalatie).

Conclusie:

i-MTR_{lucht}: 26 µg/m³

i-VR_{lucht}: 0,26 µg/m³

3.3 Acrylamide (CAS nr. 79-06-1)

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

De EFSA heeft in 2015 een risicobeoordeling uitgevoerd voor acrylamide in voeding (EFSA, 2015). Acrylamide wordt gemetaboliseerd, meestal via conjugatie met glutathion maar ook door epoxidatie tot glycidamide. De vorming van glycidamide wordt beschouwd als de route die ten grondslag ligt aan de genotoxische carcinogeniteit van acrylamide. Op basis van resultaten uit dierstudies werden neurotoxiciteit, nadelige effecten op de mannelijke voortplanting, ontwikkelingstoxiciteit en carcinogeniteit als mogelijke kritische eindpunten voor acrylamide geïdentificeerd. EFSA heeft voor niet-neoplastische effecten een referentiewaarde (BMDL₁₀) van 0,43 mg/kg/dag afgeleid op basis van een incidentie van perifere (sciatische) axondegeneratie in het zenuwstelsel in mannelijke F344 ratten die twee jaar waren blootgesteld aan acrylamide in drinkwater. Voor neoplastische effecten heeft EFSA een referentiewaarde (BMDL₁₀) van 0,17 mg/kg/dag afgeleid op basis van verhoogde incidenties van Harderian gland adenomas en adenocarcinomas in mannelijke B6C3F1 muizen die twee jaar waren blootgesteld aan acrylamide. De Harderian gland is een orgaan dat niet aanwezig is in mensen; EFSA beschouwt dit gevoeligste orgaan in de bioassays in knaagdieren als een conservatief eindpunt voor de beoordeling van het kankerrisico bij de mens. Voor acrylamide zijn geen inhalatoirecarcinogeniteitsstudies bekend.

Gezien de conclusie over de genotoxische werkingsmechanisme door EFSA (2015) is een kankerrisicobenadering voor deze stof het meest geschikt. De orale BMDL₁₀ van 0,17 mg/kg lg/dag is gebaseerd op een extra kankerrisico van 10% bij orale blootstelling. Het inhalatoire risico op kanker kan via route-naar-route extrapolatie geschat worden. Het resultaat is een $MTR_{lucht} 0,0006 \text{ mg/m}^3$, overeenkomend met een extra kankerrisico van 1 op 10000 per leven (=MTR) bij levenslange blootstelling via inademing (berekening: $0,001 \times 0,17 \text{ mg/kg lg/dag} \times 70 \text{ kg} \div 20 \text{ m}^3$).

Conclusie:

i-MTRLucht: 0,6 $\mu\text{g/m}^3$

i-VRLucht: 0,006 $\mu\text{g/m}^3$

3.4 N,N'-methyleendiacylamide (CAS nr. 110-26-9)

N,N'-methyleendiacylamide is in de REACH registraties door de registrant geclassificeerd als 'Giftig bij inslikken' (Acute Tox. 3), 'Kan genetische schade veroorzaken' (oraal) (Muta. 1B), 'Kan kanker veroorzaken' (Carc. 1B), 'Veroorzaakt schade aan organen (peripheral nerv) bij langdurige of herhaalde blootstelling (oraal)' (STOT RE 1), 'Schadelijk bij contact met huid' (Acute Tox. 4) en 'Schadelijk bij inademing' (Acute Tox. 4) en 'Kan mogelijk de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden' via dermale blootstelling (Repr. 2).

RIVM-VSP advies 14417A01

Op basis van de zelfclassificatie Muta. 1B en Carc. 1B moet deze stof worden behandeld als een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Het RIVM heeft N,N'-methyleendiacylamide niet eerder beoordeeld voor normafleiding. Ook andere erkende instanties die toxicologische normen afleiden voor algemene bevolking, zoals WHO, US-ATSDR, US-EPA of EFSA hebben de stof niet beoordeeld.

In de REACH-registratie van N,N'-methyleendiacylamide worden voor de diverse eindpunten alleen studies met acrylamide aangeleverd. Een onderbouwing voor deze read-across is echter niet gegeven. N,N'-Methyleendiacylamide is een dimeer van de monomeer acrylamide

In de REACH-registratie is geen inhalatoire DNEL voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid aangezien er verwacht wordt dat er geen blootstelling aan de algemene bevolking is. N,N'-methyleendiacylamide wordt gebruikt als een organisch intermediair en als cross-linking agent bij de productie van polyacrylamiden en voor maken van electrophoresegels. Er is wel een inhalatoire DMEL (Derived Minimum Effect Level) voor lange termijn blootstelling voor werknemers afgeleid van 0,07 mg/m³. Deze DMEL is gebaseerd op carcinogeniteit in een orale studie met acrylamide (drinkwaterstudie Friedman *et al.*, 1995) op basis waarvan een BMDL₁₀ van 0,45 mg/kg lg/dag werd afgeleid. Als toegepaste assessmentfactor wordt 45 opgegeven maar verdere details van de afleiding ontbreken (REACH registratie).

Bij het Amerikaanse National Toxicology Program (NTP) zijn diverse studies uitgevoerd met N,N'-methyleendiacylamide zelf. In vitro mutageniteitstesten (Ames-test, chromosoomaberratie test in zoogdiercellen) waren positief. Een in vivo micronucleus studie bij mannelijke muizen liet een positief effect zien. Dat gold ook voor een dominant-letaaltest in muizen en een test op overerfbare translocaties in muizen. De stof was negatief in de Drosophila Reciprocal Translocation test, maar mutaties werden waargenomen in de Drosophila Sex-Linked Recessive lethal test.

NTP voerde een ontwikkelingstoxiciteitstudie uit in muizen waarin de dieren oraal werden blootgesteld aan N,N'-methyleendiacylamide in een dosis van 0, 3, 10, of 30 mg/kg/dag tijdens dag 6-17 van de dracht. Een NOAEL van 10 mg/kg/dag en LOAEL voor verminderd lichaamsgewicht werd afgeleid voor maternale toxiciteit. Uit de studie komt een NOAEL van 3 mg/kg/dag en een LOAEL 30 mg/kg/dag voor verhoogde foetale sterfte. Daarnaast voerde de NTP een reproductiestudie in muizen uit met het 'continuous breeding protocol'. Met dit protocol werden ook neurotoxiciteit en dominant letaal-effecten in muizen onderzocht. In deze studies werden een verlaagd aantal pups en een afname in testesgewicht gevonden bij 4,7 en 9,3 mg/kg lg/dag. Bij 9,3 mg/kg lg/dag waren er dominant letaal-effecten. In de tweede generatie werd een licht verminderd lichaamsgewicht van de ouderdieren gevonden bij alle drie de doseringen, inclusief de laagste van 1,6 mg/kg lg/dag. In deze studie werd geen neurotoxiciteit gevonden (in voorbereidende studies in muizen was dat wel het geval) (NTP 1993).

Op basis van de resultaten van deze NTP studies kan geconcludeerd worden dat het toxiciteitsprofiel van N,N'-methyleendiacylamide voor de onderzochte eindpunten grote overeenkomst vertoont met dat van acrylamide (neurotoxiciteit, testestoxiciteit, genotoxiciteit) (carcinogeniteit echter niet onderzocht voor N,N'-methyleendiacylamide). Voor acrylamide wordt epoxidatie tot glycidamide als kritische activerende omzetting beschouwd voor de carcinogene werking (zie paragraaf 3.3). Gezien de structuurformule van N,N'-methyleendiacylamide is het aannemelijk dat epoxidevorming ook bij deze stof zal optreden. Op grond van deze informatie wordt voor de afleiding van de MTR_{lucht} gekozen voor read across vanuit acrylamide, daarbij rekening houdend met de molaire verhouding voor het vrijkomen

RIVM-VSP advies 14417A01

van acrylamide uit N,N'-methyleendiacylamide. Op basis van de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor acrylamide van $0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (zie paragraaf 3.4 beneden) leidt dit voor N,N'-methyleendiacylamide tot een voorgesteld $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Conclusie:

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$: $0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$: $0,007 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Overzicht

In onderstaande tabel wordt per stof de afgeleide humane $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ en $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ weergegeven.

| Stof (Cas nr.) | $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|---|--|---|
| petroleumdestillaten (64742-53-6, 64742-53-5, 64742-65-0) | Niet afleidbaar | Niet afleidbaar |
| tert-butyl hydroperoxide (75-91-2) | 26 | 0,26 |
| Acrylamide (79-06-1) | 0,6 | 0,006 |
| N,N'-methyleendiacylamide (110-26-9) | 0,7 | 0,007 |

4 Literatuur

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1998. Draft toxicological profile for total petroleum hydrocarbons. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta (Georgia). USA.
- Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, van Apeldoorn ME, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Bilthoven, Nederland: RIVM Report 711701025.
- De Poorter, LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2015. Scientific Opinion on acrylamide in food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). EFSA Journal 13(6):4104. Beschikbaar via: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4104>
- George JD1, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Schwetz BA, Heindel JJ. 1998. Evaluation of the developmental toxicity of methacrylamide and N,N'-methylenebisacrylamide in Swiss mice. Toxicol Sci. 1998 Nov;46(1):124-33.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 1994. IARC Monographs on the Evaluations of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 60. Some Industrial Chemicals. Acrylamide. Summary of data reported and Evaluation. Last updated: 13 April 1999.
- NTP. N,N'-methylenebisacrylamide (110-26-9). Chemical Effects in Biological Systems (CEBS). Research Triangle Park, NC (USA): National Toxicology Program (NTP). Accessed 2018-02-15. Beschikbaar via: https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/test_article/110-26-9
- NTP Abstract for RACB90016 <https://ntp.niehs.nih.gov/testing/types/repro/abstracts/racb90016/index-83.html>
- RAC Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Tertbutyl hydroperoxide. 2014. CLH-O-0000001412-86-27/F. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/1b270252-8535-4f5d-bbcb-803cf34f8e60>

RIVM-VSP advies 14417A01

RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of tert-butyl hydroperoxide. 2014. CLH-O-0000001412-86-27/F. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/documents/10162/f38602bc-4164-4fa2-80f5-6c6133a21c15>

US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency), 2011, Screening-level hazard characterization Lubricating Oil Basestocks Category. Beschikbaar via: http://www.petroleumhpv.org/~media/PetroleumHPV/Documents/Category_Lubricating%20Oil%20Basestocks_September_2011.pdf