



Advies 14933A01 – indicatieve MKN oppervlaktewater voor 1-fenylethanol

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 West-Nederland Zuid
Projectnummer RIVM	M/270103/20/AS
Datum aanvraag	16-06-2020
Datum rapportage	A00: 14-09-2020 A01: 07-01-2020
Auteur(s)	Els Smit, Paul Janssen, Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Eric Verbruggen Charles Bodar Joke Herremans
Datum toetsing	01-09-2020 (EV) 14-09-2020 (CB, JH)
Status	DEFINITIEF Getoetst volgens interne RIVM-procedure en besproken in <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . De wijzigingen ten opzichte van de A00-versie betreffen tekstuele aanpassingen naar aanleiding van opmerkingen van de WK-nwl, de conclusies zijn niet veranderd

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Informatie over de stof.....	2
2.1	Gebruik en emissie	2
2.2	Identiteit, stofeigenschappen en gedrag in het milieu	2
3	Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit	3
3.1	Voedselketenroute.....	3
3.2	Ecotoxiciteit.....	4
3.3	Selectie i-JG-MKN en i-MAC-MKN	4
4	Discussie en conclusies.....	4
5	Status van dit advies/disclaimer	5
	Referenties	6
	Bijlage 1. Rapportageformulier i-MKN 1-fenylethanol.....	8
	Bijlage 2. Berekening i-HL _{oraal}	13

1 Inleiding

Rijkswaterstaat West-Nederland Zuid heeft het RIVM verzocht om indicatieve normen voor oppervlaktewater voor de stof 1-fenylethanol. De aanvraag betreft een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm en maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet oppervlaktewater (i-JG-MKN_{zoet} en i-MAC-MKN_{zoet, eco}).

De afleiding van de indicatieve risicogrenzen voor oppervlaktewater is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 [1]. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar dit rapport.

2 Informatie over de stof

2.1 Gebruik en emissie

1-Fenylethanol wordt gebruikt in glansmiddelen en was, schoonmaak- en wasmiddelen, parfum en geurstoffen, cosmetica en persoonlijke verzorgingsproducten, in producten voor luchtbehandeling en geneesmiddelen. De stof wordt ook toegepast als hulpstof en intermediair in de chemische industrie. Emissie naar het milieu kan optreden bij de industrieel gebruik van de stof en als gevolg van het gebruik van producten waar de stof in zit.

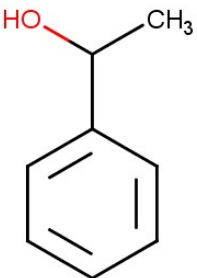
2.2 Identiteit, stoffeigenschappen en gedrag in het milieu

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van 1-fenylethanol samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH-registratiedossier, EpiWin en BioLoom [2-4]. Voor details zie Bijlage 1.

Tabel 1. Identiteit en classificatie.

Stofnaam	1-fenylethanol
IUPAC-naam	(+/-)-1-Phenylethyl Alcohol
Synoniemen	alpha-methylbenzenemethanol; methylphenyl carbinol; α -methylbenzyl alcohol; styralyl alcohol
CAS-nummer	98-85-1
Zelfclassificaties	Skin Irrit. 2 H315 Acute Tox. 4 H302 Eye Dam. 1 H318 Eye Irrit. 2 H319 STOT SE 3 H335
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	1-fenylethanol is een potentiële ZZS. De stof is opgenomen in CoRAP ¹ vanwege verdenking van carcinogeniteit en mutageniteit.

¹ CoRAP = Community Rolling Action Plan. Stoffen op CoRAP zijn of worden onderwerp van een stoffevaluatie onder REACH.

Molecuulformule	C ₈ H ₁₀ O
Smiles	CC(O)c1ccccc1
Structuurformule	

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	122,17		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1740-1950	experimenteel	[3,4]
Dampspanning [Pa]	7,3-13	range van geschatte en handboek-waarden	[3,4]
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	2,9 x 10 ⁻²	geschat, bond-methode	[4]
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	1,42	experimenteel	[2,4]
Afbreekbaarheid	readily biodegradable		[3]
Log K _{oc} [L/kg]	1,5	experimenteel	[4]
BCF [L/kg natgewicht]	3,21	geschat; formule handleiding met log K _{ow} 1,42	[1]

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in stationaire toestand. Bij 100% emissie naar water, is die verdeling >99% in water.

3 Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit

3.1 Voedselketenroute

De voedselketenroute is relevant vanwege de verdenking van carcinogeniteit en mutageniteit. In een 2-jaarsstudie met ratten werden tumoren gevonden bij de laagste testdosering van 375 mg/kg lg per dag. Lineair terugrekenen vanuit de tumorincidenties naar een additioneel kankerrisico van 1 op 10⁶ per leven, leidt tot een indicatieve humane risicogrenswaarde van 0,0009 mg/lg per dag (0,9 µg/kg lg per dag). Details zijn te vinden in Bijlage 1 en 2. In combinatie met de BCF

van 3,21 L/kg, leidt dit tot een i-JG-MKN_{water, voedselketen} van 33 µg/L. Deze geldt voor zowel zoet- als zoutwater.

3.2 Ecotoxiciteit

Het REACH registratiedossier bevat acute studies met algen, watervlooiën en vissen. Voor details zie Bijlage 1. Het zijn limietstudies, waarin alleen een controle en een concentratie van 100 mg/L zijn getest. Er waren bij deze concentratie geen effecten, de L(E)C₅₀ is in alle gevallen >100 mg/L. Volgens de handleiding wordt een 'groter dan' waarde als zodanig meegenomen.

Bij een volledige acute basisset van alg, watervlo en vis wordt de i-JG-MKN_{zoet, eco} afgeleid met een veiligheidsfactor van 1000 op de laagste ecotoxiciteitswaarde. De i-JG-MKN_{zoet, eco} is 0,10 mg/L (100 µg/L).

Voor de i-MAC-MKN_{zoet, eco} geldt een veiligheidsfactor van 100 op het laagste ecotoxiciteitsgetal. Dit levert een waarde van 1,0 mg/L.

Voor zoutwater wordt een extra veiligheidsfactor van 10 toegepast. De i-JG-MKN_{zout, eco} is 10 µg/L, de i-MAC-MKN_{zout, eco} 100 µg/L.

3.3 Selectie i-JG-MKN en i-MAC-MKN

Voor de selectie van de i-JG-MKN geldt de laagste waarde van de route voedselketen en directe ecotoxiciteit. De voorgestelde i-JG-MKN_{zoet} is 33 µg/L, de i-JG-MKN_{zout} is 10 µg/L.

De voorgestelde i-MAC-MKN_{zoet, eco} is 1,0 mg/L, de i-MAC-MKN_{zout, eco} 100 µg/L.

4 Discussie en conclusies

1-Fenylethanol heeft tot concentraties van 100 mg/L geen acute effecten op waterorganismen. Het REACH registratiedossier vermeldt een Predicted No Effect Concentration (PNEC) voor water van 0,133 mg/L. De PNEC is nagenoeg gelijk aan de hierboven vermelde i-JG-MKN_{zoet, eco} van 0,1 mg/L, maar is gebaseerd op een geschatte chronische toxiciteitswaarde met een veiligheidsfactor van 100. Omdat er wel experimentele acute toxiciteitsgegevens zijn, worden die gebruikt voor de indicatieve normen.

De PNEC in het REACH registratiedossier houdt alleen rekening met directe ecotoxiciteit. Vanwege de vermoedens van carcinogeniteit en mutageniteit moeten voedselketeneffecten ook worden meegenomen bij de afleiding van indicatieve waterkwaliteitsnormen en deze route bepaalt de i-JG-MKN_{zoet}. De berekening van de voedselketenroute is nu gebaseerd op het optreden van tumoren bij ratten. Er is discussie over de carcinogeniteit en mutageniteit van 1-fenylethanol, mede in relatie tot die van de moederstof ethylbenzeen. Een stofevaluatie onder REACH moet hier meer duidelijkheid over bieden. De uitkomsten hiervan

zouden aanleiding kunnen zijn om op termijn de indicatieve normen te herzien, maar het is niet bekend wanneer dit proces is afgerond.

Tabel 3 geeft de voorgestelde indicatieve normen voor oppervlaktewater. Deze gelden zowel voor totaalgehalten als voor de opgeloste fractie na filtratie.

Tabel 3. Voorgestelde indicatieve milieukwaliteitsnormen voor oppervlaktewater. Waarden gelden voor totaalgehalten en opgeloste fractie.

Stof	zoetwater		zoutwater	
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN	i-JG-MKN	i-MAC-MKN
1-fenylethanol	33 µg/L	1,0 mg/L	10 µg/L	100 µg/L

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 besproken in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* (WK nwl). Het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat besluit over de vaststelling van normen.

Referenties

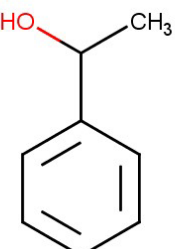
Deze referentielijst bevat ook de referenties uit de bijlagen.

1. De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport nr. 2015-0057.
2. Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows (computer programma). Versie 1.5. Claremont, USA, Biobyte Corp.
3. ECHA. 2019. Registratie dossier 1-phenylethanol. First published 27 February 2013, last modified 14 July 2020. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/5405>. Geraadpleegd: 17 July 2020.
4. US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
5. ISS. 2017. Justification Document for the Selection of a CoRAP Substance. Substance Name (public name): 1-phenylethanol. EC Number: 202-707-1. CAS Number: 98-85-1. Authority: Italy. Date: 21/03/2017.
6. ECHA. 2017. Decision on an compliance check. Decision number: CCH-D-21 1436381 1-50-01/F. Substance name: 1-phenylethanol. EC number: 202-707-1. CAS number: 98-85-1.
7. NTP. 1990. Toxicology and carcinogenesis studies of α -methylbenzyl alcohol (CAS No. 98-85-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program. NTP-TR-369. PB-89-2824.
8. Api AM, Belsito D, Botelho D, Browne D, Bruze M, Burton Jr. GA, Buschmann J, Daglif ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Parakhia R, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Thakkar Y, Theophilus EH, Tiethof AK, Tokura Y, Tsang S, Wahler J. 2019. RIFM fragrance ingredient safety assessment, α -methylbenzyl alcohol, CAS registry number 98-85-1. Food Chem Toxicol 110 S569-S576.
9. ECHA. 2012. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of ethylbenzene EC number: 202-849-4 CAS number: 100-41-4. Adopted 5 June, 2012. Helsinki: European Chemicals Agency, Committee for Risk Assessment (RAC). Rapport nr. ECHA/RAC/CLH-O-0000001542-81-03/F.
10. 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. RIVM rapport. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 711701025.
11. Huff J, Po C, Melnick R. 2010. Clarifying carcinogenicity of ethylbenzene. Regul Toxicol Pharmacol 58 (2): 167-169.
12. Smit CE, Verbruggen EMJ. 2011. Environmental risk limits for ethyl-benzene and tributylphosphate in water. A proposal for

- water quality standards in accordance with the Water Framework Directive. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 601714019.
13. ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nr. ECHA-2010-G-19-EN. Beschikbaar via http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf.
 14. Gezondheidsraad. 2012. Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen. Den Haag, Gezondheidsraad. Publicatienr. 2012/16.
 15. Linders JBHJ. 1990. Risicobeoordeling voor de mens bij blootstelling aan stoffen. Uitgangspunten en veronderstellingen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 725201003.

Bijlage 1. Rapportageformulier i-MKN 1-fenylethanol

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	1-fenylethanol
IUPAC-naam	(+/-)-1-phenylethyl alcohol
Synoniemen	alpha-methylbenzenemethanol; methylphenyl carbinol; α-methylbenzyl alcohol; styralyl alcohol
CAS-nummer	98-85-1
Stofgroep EpiWin	benzyl alcoholen
Geharmoniseerde classificatie	geen geharmoniseerde classificatie
Zelfclassificatie in REACH registratie	Skin Irrit. 2 H315 Acute Tox. 4 H302 Eye Dam. 1 H318 Eye Irrit. 2 H319 STOT SE 3 H335
Classificatie/ trigger voedselketen	Geen relevante geharmoniseerde classificatie, maar i-JG-MKN _{water} , voedselketen meegenomen vanwege status als pZZS (carcinogeniteit, mutageniteit)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	1-fenylethanol is een potentiële ZZS. De stof is opgenomen in CoRAP ² vanwege verdenking van carcinogeniteit en mutageniteit.
Molecuulformule	C ₈ H ₁₀ O
Smiles	CC(O)C1=CC=CC=C1
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	122,17		
Smeltpunt [°C]	<11,4	experimenteel	[3]
Kookpunt [°C]	202,6	experimenteel	[3]
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1950	25 °C; experimenteel	[4]
	1740	idem	[4]
	3718	25 °C; OECD 105	[3]
Dampspanning [Pa]	7,27	geschat	[4]

² CoRAP = Community Rolling Action Plan. CoRAP-stoffen zijn of worden onderwerp van een stofevaluatie onder REACH.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
	10 13,33	20 °C; handboek	[3]
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	4,5 x 10 ⁻²	berekend met VP 7,27 en SOL 1950	[4]
	2,9 x 10 ⁻²	geschat, bond- methode ^a	[4]
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	1,42	experimenteel	[2,4]
	1,64	experimenteel, HPLC	[3]

a: Omdat de waarden voor wateroplosbaarheid en dampdruk uiteenlopen, heeft de geschatte Henry-coëfficiënt de voorkeur.

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Afbreekbaarheid BIOWIN	0,98 0,71	BIOWIN2 BIOWIN6	[4]
Readily biodegradable	Ja	op basis van diverse studies	[3]
DT ₅₀ hydrolyse		geen info	
DT ₅₀ water/sediment		geen info	
Log K _{oc} [L/kg]	2,05	HPLC-methode	[3]
	1,5	experimenteel	[4]
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	3,21	geschat; formule handleiding met log Kow 1,42	[1]
BMF	1	standaardwaarde	[1]

4. TOXICITEIT

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

1-Fenylethanol is opgenomen in CoRAP, vanwege zorgen omtrent carcinogeniteit en mutageniteit [5]. De beschikbare data geven hierover geen uitsluitel. Er zijn positieve *in vitro* genotoxiciteitstesten (genmutatie en chromosoomaberraties), maar een nieuw aangeleverde genmutatietest is negatief. Deze test is uitgevoerd naar aanleiding van een door ECHA uitgevoerde volledigheidscntrole van het REACH registratiedossier [6]. In orale 2-jaars carcinogeniteitstudies met ratten en muizen, is in mannelijke ratten een toename van tubulaire adenomen en carcinomen in nieren in combinatie met hyperplasie waargenomen [7].

De REACH registrant heeft een DNEL (Derived No Effect Level) voor 1-fenylethanol van 0,476 mg/kg lg per dag, afgeleid op basis van een NOAEL van 500 mg/kg lg per dag uit een 16-daagse studie met muizen met een veiligheidsfactor van 1050 [3], opgebouwd uit AF's van 6 voor blootstellingsduur, 7 voor interspecies verschillen (allometrische schaling), 2,5 voor overige interverschillen en 10 voor intraspecies verschillen. Het is niet duidelijk waarom de kortdurende studie is gebruikt, terwijl er ook chronische gegevens zijn.

Een overzichtsartikel van het Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) geeft een chronische NOAEL voor 1-fenylethanol van 37,5 mg/kg lg. Deze waarde is afgeleid uit bovengenoemde 2-jaarsstudie met ratten. Bij de laagste testdosering van 375 mg/kg lg per dag werden tumoren gevonden, de NOAEL is afgeleid met een veiligheidsfactor van 10 op deze LOAEL [8]. Een veiligheidsfactor van 100 op deze NOAEL zou een i-HL_{oraal} opleveren van 0,4 mg/kg lg. Lineair terugrekenen vanuit de tumorincidenties naar een additioneel kankerrisico van 1 op 10⁶ per leven, levert echter een veel lagere waarde op van 0,0009 mg/kg lg per dag (0,9 µg/kg lg per dag; zie Bijlage 2).

Een stoffevaluatie moet meer duidelijkheid bieden over de carcinogeniteit en mutageniteit van 1-fenylethanol. Omdat 1-fenylethanol een metaboliet is van ethylbenzeen, moet hierbij ook de informatie over ethylbenzeen worden meegenomen [5]. De geharmoniseerde classificatie en labelling van ethylbenzeen is gebaseerd op een transitiedossier vanuit het voormalige bestaande stoffen programma (EEC) 793/93, waarin carcinogeniteit en mutageniteit niet zijn beoordeeld [9]. Ethylbenzeen is eerder beoordeeld door het RIVM. De stof wordt beschouwd als een niet-genotoxisch carcinogeen, hoewel er discussie is over de interpretatie van de carcinogeniteitsgegevens. Dit gaat over de vraag of de waargenomen tumorvorming in F334/N ratten ook relevant is voor de mens en hoe levertumoren in een studie met B6C3F1-muizen moeten worden beoordeeld gezien het veelvuldig voorkomen van tumoren in de geteste muizenlijn [10]. Een publicatie uit 2010 van Huff et al. schrijft de effecten echter wel degelijk toe aan ethylbenzeen [11]. Het bestaande orale MTR_{humanaan} voor de moederstof ethylbenzeen is 0,1 mg/kg lg per dag, gebaseerd op lever- en niereffecten in een 6-maanden rattenstudie [10,12].

Resultaten	Referentie
i-HL _{oraal} = 0,9 µg/kg lg per dag	deze beoordeling

4.1 Ecotoxiciteit

ACUUT					
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Chlorella vulgaris</i>	72 h	EC ₅₀	>200	zie tekst	[3]
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 h	EC ₅₀	>100	limiettest	[3]
Kreeftachtigen					
<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC ₅₀	>100	limiettest	[3]
Vissen					
<i>Danio rerio</i>	96 h	LC ₅₀	>100	limiettest	[3]

Het REACH registratiedossier [3] bevat een algenstudie waarin concentraties van 6,25 tot 200 mg/L zijn getest. In de samenvatting staan tabellen met cel-aantallen, groeisnelheid per replica en % groeiremming. De gerapporteerde groeisnelheid is niet in overeenstemming met de cel-aantallen en bovendien zit er bij een

aantal concentraties een factor 10 verschil tussen de replica's. In de 'compliance check' heeft ECHA deze test als onbetrouwbaar beoordeeld, onder meer omdat de controle niet voldoet aan de validiteitscriteria van OECD testrichtlijn 201 [6]. Daarom wordt de EC₅₀ van >100 mg/L uit de limiet-test met *Desmodesmus subspicatus* gebruikt.

5. 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 _{humanaan, voedsel} =	$0,0009 \times 70 \times 0,2 / 0,115 = 0,11 \text{ mg/kg voedsel}$
3	i- JG-MKN _{water, voedselketen} = 3,8 mg/L	i-JG-MKN _{humanaan, voedsel} /BCF = $0,11 / 3,21 = 0,033 \text{ mg/L}$
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	alleen acute data	i-JG-MKN _{zoet, eco-acute} = $L(E)C_{50,min} / AF = 100 \text{ mg/L} / 1000 = 0,10 \text{ mg/L} \rightarrow 8$
5	niet van toepassing	
6	niet van toepassing	
7	niet van toepassing	
8	i-JG-MKN _{zoet, eco} = 0,10 mg/L	

selectie i-JG-MKN_{zoet}

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 33 µg/L	
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 0,10 mg/L	
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zoet} :	
i-JG-MKN_{zoet} = 33 µg/L	

i-JG-MKN_{zout}

selectie i-JG-MKN_{zout}

	Opmerking
i-JG-MKN _{voedselketen, water} = 33 µg/L	
i- JG-MKN _{zout, eco} = 10 µg/L	i- JG-MKN _{zout, eco} = $i\text{-JG-MKN}_{zoet, eco} / 10 = 0,010 \text{ mg/L} = 10 \text{ µg/L}$

De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zout} :	
i-JG-MKN_{zout} = 10 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} = 1,0 mg/L	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = LC _{50,min} / AF = 100 mg/L /100 = 1,0 mg/L

i-MAC-MKN_{zout, eco}

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

Bijlage 2. Berekening i-HL_{oraal}

De dosering die leidt tot een additioneel kankerrisico wordt berekend met de volgende vergelijkingen [13-15]:

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

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

waarin:

- D_h^x : concentratie waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;
- I_{human} : geaccepteerd extra kankerrisico ($KRW = 10^{-6}$);
- I_{exp} : tumorincidentie bij laagste tumorigene concentratie in het proefdierexperiment of incidentie bij berekende BMDL (2/50 = 0,04);
- t_{exp} : duur van het proefdierexperiment in dagen (103 weken = 721 dagen);
- t_{lifetime} : levensduur van proefdieren in dagen (rat = 1000);
- t_{exposure} : blootstellingsduur in dagen, gecorrigeerd voor blootstellingsregime ($721 \times 5/7 = 515$);
- d_{exp} : laagste tumorigene concentratie of BMDL (375 mg/kg lg per dag)
- ASF : assessment factor (default 4 voor allometrische schaling van rat naar mens)

De factor $t_{\text{exp}}/t_{\text{lifetime}}$ 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 $t_{\text{exposure}}/t_{\text{lifetime}}$ 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 [15].

Dit levert het volgende resultaat:

$$D_h^x = \frac{10^{-6}}{0,04} \times \frac{721}{1000} \times \frac{515}{1000} \times \frac{375}{4} = 0,0009 \text{ mg/kg lg per dag}$$