



## Advies 14668A02 - indicatief MTR voor lucht voor de stoffen vinylacetaat, trans-1,2-dichlooretheen en 1,2-dichlooretheen

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

Projectnummer RIVM	M/260101/18/CC
Stoffen	vinylacetaat (CAS-nr. 108-05-4) trans-1,2-dichlooretheen (CAS-nr. 156-60-5) 1,2-dichlooretheen (CAS-nr 540-59-0)
Datum aanvraag	14-09-2018
Datum rapportage	versie 1 A00: 29-11-2018 versie 2 A01: 29-09-2019 versie 3 A02: 16-01-2020
Auteur(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP), Joke Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	23-11-2018
Status	DEFINITIEF A01: In deze versie zijn de opmerkingen verwerkt van de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht. De eerder gerapporteerde i-MTR's zijn niet gewijzigd, het betreft tekstuele aanpassingen en verduidelijkingen en het rapportage format. A02: aanpassing status van de stof

### Inhoud

1	Inleiding.....	3
2	Werkwijze.....	3
3	Afleiding i-MTR vinylacetaat .....	3
3.1	Kenmerken van de stof .....	3
3.2	Toepassing van de stof .....	4
3.3	Toxicologische informatie .....	5
3.4	Evaluatie .....	7
3.5	Conclusies vinylacetaat .....	8
4	Afleiding i-MTR 1,2-dichlooretheen.....	8
4.1	Kenmerken van de stof .....	8
4.2	Toepassing van de stof .....	9
4.3	Toxicologische informatie .....	9
4.4	Evaluatie .....	11
4.5	Conclusies 1,2-dichlooretheen.....	11
5	Status van dit advies/disclaimer .....	12
	Referenties.....	13

Bijlage 1. Afkortingen .....	15
Bijlage 2. Rapportageformulier vinylideenfluoride .....	16
Bijlage 3. Rapportageformulier 1,2-dichlooretheen .....	19

## 1 Inleiding

Voor het beoordelen van luchtverontreiniging in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP voor de volgende stoffen een humane indicatieve MTR-waarde voor inhalatoire blootstelling (humane i-MTR<sub>lucht</sub>) en de daarbij behorende VR-waarde (humane i-VR<sub>lucht</sub>) afgeleid:

- vinylacetaat (CAS-nr. 108-05-4)
- trans-1,2-dichlooretheen (CAS-nr. 156-60-5)
- 1,2-dichlooretheen (CAS-nr 540-59-0)

## 2 Werkwijze

De afleiding van de humane indicatieve MTR 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 Afleiding i-MTR vinylacetaat

### 3.1 Kenmerken van de stof

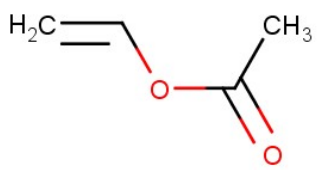
In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van vinylacetaat (CAS-nr. 108-05-4) samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit REACH registratie en Classificatie & Labelling inventaris. Voor details zie de bijlage 2.

Tabel 1. Identiteit en Classificatie

Stofnaam	Vinylacetaat
IUPAC-naam	Ethenyl acetate
Synoniemen	Ethenylethanoaat; Azijnzuur, vinyl-ester; 1-acetoxyetheen
CAS-nummer	108-05-4
Geharmoniseerde classificatie	H225, H332, H335, H351
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Potentiële ZZS wegens opname in CoRAP <sup>1</sup> vanwege de zorg over mogelijke hormoonverstoring, schadelijkheid voor de voortplanting en een sensibiliserende werking <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Community Rolling Action Plan, hierin staan de stoffen die de komende jaren onder REACH zullen worden geëvalueerd. Zie ook <https://echa.europa.eu/regulations/reach/evaluation/substance-evaluation/community-rolling-action-plan>

<sup>2</sup> De status potentiële pZZS geldt op het moment van uitbrengen van dit advies. Als er meer informatie beschikbaar komt, kunnen stoffen van de lijst worden verwijderd omdat ze als ZZS zijn aangemerkt, of omdat de zorg bij nader inzien niet kan worden onderbouwd. Voor meer informatie zie onder en <https://rvs.rivm.nl/stoffenlijsten/Zeer-Zorgwekkende-Stoffen/Potentiele-ZZS>

Molecuulformule	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
Smiles	CC(=O)OC=C
Structuurformule	

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	86		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	20 000	20 °C	REACH-registratie
Dampspanning [hPa]	113	20 °C	REACH-registratie
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	51,6	20 °C	REACH-registratie
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,73	20 °C	REACH-registratie

Voor de classificatie van vinylacetaat heeft het RAC in 2011 een opinie uitgebracht. De huidige geharmoniseerde CLP classificatie is hierop gebaseerd (Acute tox cat 4, STOT SE3 en Carc cat 2) (RAC 2011).

Vinylacetaat heeft een geharmoniseerde CLP-classificatie als verdacht carcinogeen. Vinylacetaat is opgenomen in het Community Rolling Action Plan (CoRAP) van REACH. Letland heeft hiervoor in 2016 een *justification document* opgesteld (LV MSCA 2016). Daarin worden de volgende eindpunten van zorg geïdentificeerd: stof is mogelijk huidsensibiliserend (positieve Buehler-test), stof is mogelijk hormoonversturend (staat op TEDX-lijst), stof is mogelijk reprotoxisch (op basis van repro-effecten in een orale 2-generatie rattenstudie en testeseffecten in een i.p. muizenstudie). De stofevaluatie in het kader van het CoRAP start in 2019.

Vanwege de opname in het CoRAP heeft het RIVM vinylacetaat opgenomen in de lijst met potentiële ZZS. Potentiële ZZS zijn stoffen die mogelijk voldoen aan de ZZS criteria, maar nog niet als ZZS zijn geïdentificeerd. Dit kan zijn omdat bepaalde gegevens ontbreken, of omdat de evaluatie van de gegevens nog moet plaatsvinden. Als er meer informatie beschikbaar komt, kan alsnog blijken dat de stof geen ZZS is, of juist wel.

### 3.2 Toepassing van de stof

Vinylacetaat is bij kamertemperatuur een kleurloze vloeistof die bij lage concentraties zoet ruikt (EU-RAR 2008; Environment Canada/Health Canada 2008). Vinylacetaat wordt vooral gebruikt als monomeer in de productie van (co)polymeren (EU-RAR 2008). Ook wordt het gebruikt als monomeer voor de productie polymerische thermoplastics (polyvinyl

acetaat en gemixte vinyl acetaat polymeren) die gebruikt worden in lijmen en mondverzorgingsmiddelen (LV MSCA 2016).

### 3.3 Toxicologische informatie

In de REACH-registratie wordt door de registrant geen inhalatoire DNEL voor algemene publiek afgeleid. In tabel 3 staan de beschikbare beoordelingen van 1,1-difluoretheen (CAS nr. 75-38-7) samengevat.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
IARC 1995	Groep 2B: mogelijk kankerverwekkend voor de mens.	
US-EPA (1990)	RfC van 200 µg/m <sup>3</sup> NOAEC 176 mg/m <sup>3</sup> (beschadiging van het epitheel van neus en bronchiën) Omrekenen naar continu blootstelling (6/24x5/7); Omgerekend naar humane equivalent concentratie (HEC) (DAFr 0,15); AF <sub>interspecies</sub> = 3; AF <sub>intraspecies</sub> = 10.	Het berekenen van een HEC en/of DAFr is niet gebruikelijk in Europa. Discussie over de gebruikte factor voor de omrekening. Volgens een rapport van de US-EPA uit 2012 (US-EPA 2012) is de correctiefactor echter te laag en wordt een factor van 1.14 voorgesteld.
RIVM (2000)	MTR <sub>lucht</sub> van 200 µg/m <sup>3</sup> Op basis van RfC afgeleid door US-EPA (1990)	
EU-RAR (2008) RAC (2011)	Kankerverwekkend via en indirecte werking (praktische drempel).	
TCEQ (2015)	ReV van 1000 µg/m <sup>3</sup> NOAEL 176 mg/m <sup>3</sup> Omrekenen naar continu blootstelling (6/24x5/7); Omgerekend naar humane equivalent concentratie (HEC) (DAFr 1); AF <sub>interspecies</sub> = 3; AF <sub>intraspecies</sub> = 10.	
RIVM <sup>3</sup> (kankerrisico-benadering)	Kwantitatieve kankerrisicoschatting van 220 µg/m <sup>3</sup>	

Voor vinylacetaat zijn de volgende evaluaties beschikbaar beschikbaar: US-EPA (1990), EU-RAR (2008), Environment Canada/Health Canada (2008) en TCEQ (2015).

In US-EPA (1990) en TCEQ (2015) worden chronische inhalatie normen afgeleid. Het RIVM heeft in 2000 eerder geadviseerd over vinylacetaat (RIVM 2000). Destijds was de conclusie dat de RfC (Reference Concentration  $\approx$   $MTR_{\text{lucht}}$ ) van 0,2 mg/m<sup>3</sup> zoals afgeleid door US-EPA in 1990 bruikbaar was als i- $MTR_{\text{lucht}}$  voor langdurige inhalatoire blootstelling (RIVM 2000). De RfC was gebaseerd op een NOAEC (No Observed Adverse Effect Concentration) van 50 ppm (176 mg/m<sup>3</sup>) uit een chronische inhalatiestudie in ratten (blootstelling 6 uur/dag, 5 dagen/week gedurende 2 jaar) (Owen 1988, gepubliceerd als Bogdanffy et al. 1994a). In deze studie was bij de hoogste concentratie van 600 ppm beschadiging van het epitheel van neus en bronchiën waarneembaar terwijl bij 200 ppm dit nog in lichte mate optrad, alleen in de neus (NOAEC 50 ppm, 176 mg/m<sup>3</sup>). Een studie in muizen met dezelfde testconcentraties en dezelfde studieduur liet dezelfde effecten zien (NOAEC 50 ppm, LOAEC 200 ppm).

Voor wat de mogelijke carcinogene werking door vinylacetaat betreft, werd in de genoemde chronische inhalatiestudies in rat en muis bij de hoogste testconcentratie van 600 ppm een significante verhoging in de frequentie van neustumoren waargenomen in ratten (11/118 versus 0/119 in controles; bij 50 en 200 ppm geen verhoging). In muizen werden bij dezelfde testconcentraties geen verhoogde tumorincidenties gevonden (Bogdanffy et al. 1994a). In een chronische orale studie in ratten met toediening in drinkwater in utero (d.w.z. toediening aan de moederdieren tijdens de dracht) en gedurende 104 weken daarna werden geen verhoogde tumorincidenties gevonden (Bogdanffy et al. 1994b). RAC (2011) beschrijft drie verdere orale studies in muizen en/of ratten met toediening via drinkwater waarin tumoren werden gevonden in de mondholte, slokdarm en voormaag. RAC concludeert dat de data laten zien dat vinylacetaat tumoren induceert op de plaats van contact met het lichaam (reukepitheel in neus, overige epitheel in neus, slijmvlies in mond, slokdarm).

De uitgevoerde genotoxiciteitsstudies laten een positief resultaat zien voor de inductie van chromosoomaberraties in zoogdiercellen in vitro (EU-RAR 2008; RAC 2011). De beschikbare in vivo data zijn beperkt (alleen i.p. studies) en laten geen conclusie toe (EU-RAR 2008). In de compliance check op het REACH registratiedossier (ECHA 2017) werd geconcludeerd dat er geen adequate in vivo data zijn om de zorg over de mogelijke genotoxische werking op de plaats van contact in het lichaam weg te nemen. Om deze reden werd een in vivo comet-assay gevraagd, uit te voeren volgens een aangepast protocol<sup>3</sup>. Na een beroep

---

<sup>3</sup> Vanwege problemen met uitvoerbaarheid van een in vivo comet assay voor neusepitheelweefsel werd door ECHA in 2017 een orale comet-assay gevraagd in plaats van een inhalatoire. Gezien de aangetoonde potentie van vinylacetaat om DNA-crosslinking te veroorzaken werden twee versies van het experiment voorgesteld, één standaardversie en één speciaal voor het detecteren van crosslinks. Nadien besloot het REACH Member State Committee echter om voor cross-linking agents alleen de standaard in vivo comet-assay te vragen. Dat was vervolgens voor de Board of Appeal van ECHA in 2018 reden voor het terugtrekken van de voor vinylacetaat gevraagde aangepaste comet-assay.

door de fabrikant werd de vraag naar de aangepaste in vivo comet-assay echter teruggetrokken (ECHA 2018).

Het mechanisme van de tumorvorming is beoordeeld in EU-RAR (2008) en RAC (2011). Na contact met lichaamsweefsel wordt de stof snel gehydrolyseerd naar azijnzuur en aceetaldehyde (carboxylesterase-activiteit). De gevonden tumoren worden geacht te ontstaan door een combinatie van cytotoxiciteit, celproliferatie als reactie daarop, en de genotoxische werking door de metaboliet aceetaldehyde. Omdat alleen bij hoge concentraties celenzymen in het lokale epitheel niet meer in staat zijn om aceetaldehyde direct af te breken, wordt in deze werking een "praktische" drempel verondersteld aanwezig te zijn (EU-RAR 2008; RAC 2011).

Voor wat betreft de reproductietoxiciteit is alleen een orale 2-generatiestudie in ratten beschikbaar. Bij de hoogste dosering (5000 ppm in drinkwater, gelijk aan 500 mg/kg lg/dag) was de reproductieprestatie verminderd en was de groei in de nakomelingen verminderd (NOAEL 1000 ppm, 100 mg/kg lg/dag). In een i.p. studie in muizen werden verminderd testesgewicht en sperma-afwijkingen waargenomen bij doseringen die ook groeivertraging veroorzaakten (EU-RAR 2008).

### 3.4 Evaluatie

Voor wat betreft de waargenomen carcinogeniteit concludeerden de EU-RAR (2008) en RAC (2011) dat een indirecte werking het meest aannemelijk is op basis van de beschikbare informatie (praktische drempel). Volgens ECHA (2017) echter is er onzekerheid over de genotoxische werking op de plaats van contact in het lichaam. Kwantitatieve risicoberekening door lineaire extrapolatie op basis van de laagste tumorigene concentratie van 600 ppm (2160 mg/m<sup>3</sup>) met de RIVM-standaardformule zoals gerapporteerd in Linders (1990) zou leiden tot een i-MTR<sub>lucht</sub> van 220 µg/m<sup>3</sup> volgens de volgende formule:

$$C = \frac{10^{-4}}{0,093} \times \frac{730}{1000} \times \frac{130}{1000} \times 2160 = 0,220 \text{ mg/mg}^3$$

waarin:

10<sup>-4</sup> = MTR-niveau;

0,093 = tumorincidentie bij laagste tumorigene concentratie van 600 ppm (2160 mg/m<sup>3</sup>);

1000 = standaardlevensduur rat in dagen;

730 = duur experiment in dagen;

130 = duur blootstelling in dagen (gecorrigeerd voor dagelijkse/wekelijkse blootstellingsperiode);

2160 mg/m<sup>3</sup> = laagste tumorigene concentratie

Een drempelafleiding op basis van de NOAEC van 50 ppm (176 mg/m<sup>3</sup>) voor niet-neoplastische effecten leidt tot een i-MTR van 100 µg/m<sup>3</sup> (afgeronde waarde na omrekening naar continue expositie en delen door een assessmentfactor van 3 voor interspecies, 10 voor intraspecies en een extra factor van 10 voor de onzekerheid vanwege mogelijke

hormoonverstoring, voortplantingseffecten en sensibilisatie). De laagste waarde van 100 µg/m<sup>3</sup> wordt gekozen als i-MTR<sub>lucht</sub>. Deze waarde vervangt de eerder door het RIVM voorgestelde i-MTR<sub>lucht</sub> van 200 µg/m<sup>3</sup>.

### 3.5 Conclusies vinylacetaat

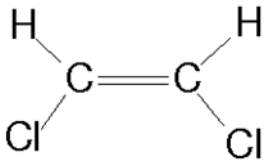
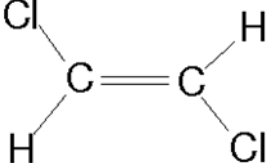
i-MTR<sub>lucht</sub>: 100 µg/m<sup>3</sup>  
i-VR<sub>lucht</sub>: 1 µg/m<sup>3</sup>

## 4 Afleiding i-MTR 1,2-dichlooretheen

### 4.1 Kenmerken van de stof

1,2-Dichlooretheen kent twee stereoisomeren, namelijk cis-1,2-dichlooretheen (CAS-nr. 156-59-2) en trans-1,2-dichlooretheen (CAS-nr. 156-60-5). In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken samengevat van het mengsel van stereoisomeren (CAS-nr. 540-59-0). De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit REACH registratie en Classificatie & Labelling inventaris. Voor details zie de bijlage 3.

Tabel 3. Identiteit en Classificatie

Stofnaam	1,2-dichlooretheen (mengsel van stereoisomeren)	
IUPAC-naam		
Synoniemen	1,2-dichloorethyleen; cis-1,2-dichloorethyleen trans-1,2-dichloorethyleen	
CAS-nummer	540-59-0	
Geharmoniseerde classificatie	H225, H332, H412	
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	-	
Molecuulformule	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
Smiles	C(=C(Cl))\Cl	
Structuurformule	 <p>cis-1,2-DCE</p>	 <p>trans-1,2-DCE</p>

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	97		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	2338	geschat	EPI suite
Dampspanning [hPa]	338	geschat	EPI suite



Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	1404	geschat	EPI suite
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	1,98	geschat	EPI suite

1,2-dichlooretheen is bij kamertemperatuur een kleurloze vloeistof. De dampdruk bij 20 °C is 180 mm Hg (23,9 kPa) (cis) en 265 mm Hg (35,3 kPa) (trans) (zeer vluchtig). De stof is goed oplosbaar in water (3,5 g/L voor cis en 6,3 g/L voor trans bij 25°C) (ATSDR 1996).

#### 4.2 Toepassing van de stof

1,2-Dichlooretheen (beide isomeren) werd voorheen vooral gebruikt als oplosmiddel voor wassen en harsen, als extractiemiddel voor rubber en als koelvloeistof. Tegenwoordig wordt alleen nog de trans-isomeer toegepast. In het milieu komen beide isomeren voor als gevolg van anaerobe afbraak van gechlloreerde oplosmiddelen zoals trichlooretheen en tetrachlooretheen (US-EPA 2010; OEHHA 2018).

#### 4.3 Toxicologische informatie

In de tabel 3 staan de beschikbare beoordelingen van trans-1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-60-5) samengevat. Inhalatoire toxiciteitsdata zijn alleen beschikbaar voor trans-1,2-dichlooretheen (geen data voor cis-1,2-dichlooretheen).

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
REACH-registratiedossier (ECHA niet gedateerd)	DNEL <sub>inhalatoire</sub> , lange termijn, systemische effecten VOOR algemene bevolking van 198 mg/m <sup>3</sup> . NOAEC 15859 mg/m <sup>3</sup> (hoogste testconcentratie) Omrekenen naar continu blootstelling (6/24); AF <sub>interspecies toxicokinetiek</sub> = 1; AF <sub>interspecies toxicodynamiek</sub> = 1; AF <sub>intraspecies</sub> = 10; AF <sub>semichronisch naar chronisch</sub> = 2	Bij omrekening naar continublootstelling niet rekening gehouden met 5 dagen per week.
RIVM (2001, 2009)	Voorlopige TCL ) van 60 µg/m <sup>3</sup> LOAEC 780 mg/m <sup>3</sup> Omgerekend naar continu blootstelling (8/24x5/7) AF <sub>interspecies</sub> = 10; AF <sub>intraspecies</sub> = 10; AF <sub>LOAEC naar NOAEC</sub> = 10; AF <sub>semichronisch naar chronisch</sub> = 3.	

US-EPA (2010)	Geen conclusie mogelijk over genotoxiciteit.	
US-EPA (2010)	RfC niet afleidbaar vanwege de te beperkte data.	

Alleen voor trans-1,2-dichlooretheen is een REACH registratiedossier beschikbaar. In dit registratiedossier wordt door de registrant een inhalatoire DNEL van 198 mg/m<sup>3</sup> afgeleid voor lange termijn-blootstelling van de algemene bevolking. Deze DNEL is gebaseerd op een NOAEC van 4000 ppm (15859 mg/m<sup>3</sup>, hoogste testconcentratie) afkomstig van een 90-dagen inhalatiestudie in ratten uit 1998 (whole body toediening gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week). De NOAEC is door de registrant omgerekend naar continue expositie (factor 6/24) en gedeeld door een totale assessmentfactor van 20 (1 voor interspecies toxicokinetiek, 1 voor interspecies toxicodynamiek, 10 voor intraspecies, 2 voor extrapolatie van semichronisch naar chronisch) (<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/16486>).

Het RIVM heeft 1,2-dichlooretheen eerder beoordeeld in 1995, 2001 en 2009. In deze beoordelingen werden voorlopige Toelaatbare Concentratie in Lucht (TCLs  $\approx$  i-MTR<sub>lucht</sub>) afgeleid voor cis- en trans-1,2-dichlooretheen. Daarnaast zijn beoordelingen beschikbaar door ATSDR (1996) US-EPA (2010) en OEHHA (2018). In deze beoordelingen werden geen chronische normen voor lucht afgeleid.

De beschikbare toxicologische gegevens voor 1,2-dichlooretheen zijn beperkt. Er zijn geen data voor carcinogeniteit, terwijl de stof structurele overeenkomsten heeft met monochlooretheen (vinylchloride) en trichlooretheen die een geharmoniseerde classificatie als Carc. 1A of 1B hebben. Ook ontbreken gegevens over reproductietoxiciteit. US-EPA (2010) bespreekt de beschikbare data over biotransformatie met het oog op de mogelijke carcinogene werking. De beschikbare informatie laat zien dat beide stereoisomeren in de lever worden omgezet naar een epoxide maar het gevormde epoxide is bij 1,2-dichlooretheen mogelijk stabiel (dus minder actief) dan bij stoffen waarbij er geen symmetrische verdeling is van de chlooratomen in het molecuul (zoals bij vinylchloride). DNA-adductvorming is niet aangetoond. Volgens US-EPA (2010) laten de beschikbare data over genotoxiciteit geen conclusie toe ("inconclusive").

Inhalatoire toxiciteitsdata zijn alleen beschikbaar voor trans-1,2-dichlooretheen (geen data voor cis-1,2-dichlooretheen). In een beperkte semichronische inhalatiestudie in vrouwelijke SPF Wistar ratten door Freundt et al. (1977) werden bij de enige testconcentratie van 200 ppm (780 mg/m<sup>3</sup>) afwijkingen in de lever (vervetting, degeneratie) en longen (pulmonaire hyperaemie, alveolaire distensie en infiltratie) gevonden (8 uur blootstelling per dag, 5 dagen/week). In het REACH-registratiedossier voor de trans-isomeer wordt een ongepubliceerde semichronische inhalatiestudie in ratten (CrI:CD®(SD) opgevoerd. Dezelfde studie wordt ook geëvalueerd in US-EPA (2010). In deze studie

uit 1998 werden concentraties van 200, 1000 en 4000 ppm getest (780, 3900 en 15600 mg/m<sup>3</sup>) (blootstelling 6 uur/dag, 5 dagen/week). Er werden geen toxische effecten gevonden. Diverse afwijkingen in klinische-chemische parameters worden door de registrant als niet relevant beoordeeld. In de beschrijving in het registratiedossier ontbreekt gedetailleerde informatie over de histopathologische bevindingen en over organgewichten in deze studie. Ook US-EPA (2010) meldt over deze studie dat geen eenduidige effecten werden gevonden. US-EPA (2010) evalueert de discrepantie tussen de resultaten van deze studie en Freundt et al. (1977) zonder een verklaring te vinden voor het verschil. De eindconclusie van US-EPA (2010) is dat voor trans-1,2-dichlooretheen geen inhalatoire norm (RfC) afleidbaar is vanwege de te beperkte data.

#### 4.4 Evaluatie

Gezien de tegenstrijdigheid van de resultaten uit de semichronische inhalatiestudies wordt voorzichtigheidshalve uitgegaan van het laagste gerapporteerde effectniveau, namelijk de LOAEC voor trans-1,2-dichlooretheen van 780 mg/m<sup>3</sup> uit de studie van Freundt et al. (1977). In de eerdere beoordelingen door het RIVM (2001, 2009) is voor trans-1,2-dichlooretheen een voorlopige TCL van 60 µg/m<sup>3</sup> afgeleid op basis van deze LOAEC met een totale assessmentfactor van 3000 (LOAEC omgerekend naar continue expositie 185 mg/m<sup>3</sup>, extrapolatiefactoren: 10 interspecies, 10 intraspecies, 10 voor gebruik van LOAEC, 3 voor extrapolatie van semichronisch naar chronisch). Binnen de gehanteerde methode wordt deze factor van 3000 als het maximum beschouwd (de Poorter et al 2015). Een nieuwe afleiding zou dezelfde hoge factor opleveren gezien de zorg dat 1,2-dichlooretheen mogelijk carcinogeen is in combinatie met de incomplete dataset voor de stof. Daarom wordt het i-MTR<sub>lucht</sub> van 60 µg/m<sup>3</sup> gehandhaafd voor trans-1,2-dichlooretheen.

In de beoordelingen uit 1995 en 2001 was de conclusie dat de beschikbare genotoxiciteitsgegevens wezen op een verschil tussen cis-1,2-dichlooretheen en trans-1,2-dichlooretheen voor wat betreft genotoxiciteit in vivo. Daarom werd voor de cis-isomeer een lagere voorlopige TCL voorgesteld (afgeleid door *route-to-route* extrapolatie uit de voorlopige toelaatbare dagelijkse inname (TDI) voor cis-1,2-dichlooretheen) (RIVM 1994, 2001). In de beoordeling uit 2009 werd op basis van aanvullende genotoxiciteitsgegevens deze conclusie teruggetrokken en werd de TCL gelijk getrokken. Zodoende werd de voorlopige TCL van 60 µg/m<sup>3</sup> ook voorgesteld voor cis-1,2-dichlooretheen (RIVM 2009). Deze benadering wordt gehandhaafd.

Het bovenstaande leidt tot een i-MTR<sub>lucht</sub> voor de som van cis- en trans-isomeren van 1,2-dichlooretheen van 60 µg/m<sup>3</sup>.

#### 4.5 Conclusies 1,2-dichlooretheen

i-MTR<sub>lucht</sub>: 60 µg/m<sup>3</sup>  
i-VR<sub>lucht</sub>: 0,6 µg/m<sup>3</sup>

## 5 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 door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). De voorgestelde indicatieve normen gelden als wetenschappelijke advieswaarden totdat ze zijn vastgesteld door het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat.

## Referenties

- ATSDR (1996) Toxicological profile for 1,2-Dichloroethene August 1996.  
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=464&tid=82>
- Bogdanffy et al. 1994a Chronic toxicity and oncogenicity inhalation study with vinyl acetate in the rat and mouse. *Fund Appl Toxicol* 23: 215-229 (Zoals geciteerd in EU-RAR 2008)
- Bogdanffy et al. (1994b) Chronic toxicity and oncogenicity study with vinyl acetate in the rat: In utero exposure in drinking water. *Fund Appl Toxicol* 23: 206-214 (Zoals geciteerd in EU-RAR 2008)
- De Poorter, LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA (niet gedateerd) Registratiedossier Vinyl acetate  
<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15530>
- ECHA (niet gedateerd) Registratiedossier trans-1,2-dichloroethylene  
<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/16486/> (Geraadpleegd op 19-11-2018).
- ECHA (niet gedateerd) Summary of Classification and Labelling - trans-1,2-dichloroethylene. <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/45319> (Geraadpleegd op 19-11-2018)
- ECHA (2017) Decision on a compliance check.  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/a3ff92a7-4a1c-6f80-3c4f-01af884c7a94>
- ECHA (2018) Decision of the chairman of the board of appeal of the European Chemicals Agency 31 May 2018 (Withdrawal of appeal by appellant). Case no. A-009-2017.  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/6bfe546d-42c2-9310-7836-c22d15497f81>
- EU-RAR (2008) Risk assessment - vinyl acetate CAS-no.: 108-05-4 19.08.2008 Final approved version.  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/23433313-22b7-4e0a-a9d4-b469a451c1cf>
- Environment Canada/Health Canada (2008) Screening Assessment for the Challenge Acetic acid ethenyl ester (Vinyl Acetate Monomer) Chemical Abstracts Service Registry Number 108-05-4 Environment Canada Health Canada November 2008.
- Freundt et al. (1977) Freundt KJ, Liebaldt GP, Lieberwirth E (1977) Toxicity studies on trans-1,2-dichloroethylene. *Toxicology* 7:141-153.
- IARC (1995) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 63: Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals, pp. 443-466.
- LV MSCA (2016) Justification Document for the Selection of a CoRAP substance. Substance Name (public name): Vinyl acetate. Authority: LV MSCA Date: 22/03/2016. <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/dossier-evaluation-status/-/dislist/details/0b0236e18169a469>
- OEHHA (2018) Office of Environmental Health Hazard Assessment - Public Health Goals - Cis- and Trans-1,2-Dichloroethylene in

- Drinking Water July 2018. Pesticide and Environmental Toxicology Branch Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency.
- Owen PE (1988) Vinyl acetate: 104 week inhalation combined chronic toxicity and carcinogenicity study in the rat and mouse. Report prepared by Hazleton Laboratories Europe Ltd., Harrogate, England for the Society of the Plastics Industry, Inc., New York. Report No.: 5547-51/15. November 1988. (Zoals geciteerd in US-EPA 1990)
- RAC (2011) Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonized classification and labelling at Community level of vinyl acetate. ECHA/RAC/DOC No CLH-O-0000001742-77-01/F.
- RIVM (1994) Human-Toxicological Criteria for Serious Soil Contamination: Compounds evaluated in 1993 & 1994. Report no. 715810 009 dated August 1995.  
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/715810009.pdf>
- RIVM (2000) Emissie en verspreiding van geur en toxische stoffen in de omgeving van de Tweede en Derde Merwedehaven te Dordrecht en de hiermee samenhangende gezondheidsaspecten. RIVM Rapport nr. 609021018.
- RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 711701025.
- RIVM (2009) Environmental risk limits for twelve volatile aliphatic hydrocarbons. An update considering human-toxicological data. RIVM rapport nr. 601782013/2009.
- TCEQ (2015) TEXAS COMMISSION ON ENVIRONMENTAL QUALITY -Vinyl Acetate CAS Registry Number: 108-05-4 Development Support Document Final, September 4, 2015. Prepared by Jessica L. Myers, Ph.D. Toxicology Division.
- US-EPA (1990) Iris-file for Vinyl acetate (CAS-nr. 108-05-4).  
[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0512\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0512_summary.pdf)
- US-EPA (2010) Toxicological review of Cis-1,2-dichloroethylene and Trans-1,2-dichloroethylene (CAS Nos. cis: 156-59-2; trans: 156-60-5; mixture: 540-59-0). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2010  
[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0418tr.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0418tr.pdf)
- US-EPA (2012) Advances in Inhalation Gas Dosimetry for Derivation of a Reference Concentration (RfC) and Use in Risk Assessment. September 2012 EPA/600/R-12/044.

## Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
CORAP	Community rolling action plan
DAFr	Dosimetric adjustment factor
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
EU RAR	European Union Risk Assessment Report
HEC	Human Equivalent Concentration
IARC	International Agency for Research on Cancer
LOAEC	Low Observed Adverse Effect Concentration
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PACT	Public activities coordination tool
RAC	Committee for Risk Assessment
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
ReV	Reference value
RfC	Reference Concentration
TCEQ	Texas Commission on Environmental Quality
TDI	Toelaatbare dagelijkse inname
TLC	Toelaatbare Concentratie in Lucht
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

## Bijlage 2. Rapportageformulier vinylideenfluoride

### 1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	Vinylacetaat
IUPAC-naam	Ethenyl acetate
Synoniemen	Ethenylethanoaat Azijnzuur, vinyl-ester 1-acetoxyetheen
CAS-nummer	108-05-4
Geharmoniseerde classificatie	H225, H332, H335, H351
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Potentiële ZZS wegens opname in CoRAP vanwege de zorg over mogelijke hormoonverstoring, schadelijkheid voor de voortplanting en een sensibiliserende werking
Molecuulformule	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
Smiles	CC(=O)OC=C
Structuurformule	

### 2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	86		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	20 000	20 °C	REACH-registratie
Dampspanning [hPa]	113	20 °C	REACH-registratie
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	51,6	20 °C	REACH-registratie
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,73	20 °C	REACH-registratie



### 3. TOXICITEIT

#### 3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL<sub>halatoire</sub>

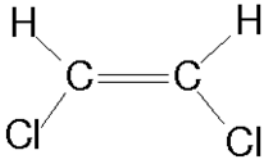
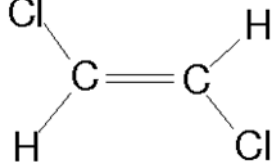
Schema 1: Afleiding van i-HL (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m <sup>3</sup> /mol of is stof een zout?	Nee → i-MTR <sub>lucht</sub>
	<b>Evaluatie carcinogeniteit</b>	
2	Is de stof genotoxisch obv uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Onduidelijk, meegenomen in lineaire extrapolatie van tumorincidentie
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	Ja → 4
4	Is het orale en/of inhalatoire 10 <sup>-4</sup> resp. 10 <sup>-6</sup> levenslang risico te bepalen?	220 µg/m <sup>3</sup> (10 <sup>-4</sup> levenslang risico)
	<b>Humane toxiciteit</b>	
5	Is eerder en bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Ja → 9 Voorlopige TCL van 200 µg/m <sup>3</sup> (RIVM 2000, 2009)
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, TSDR, CEPA)?	
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-MTR <sub>lucht</sub> op?	
9	Welke potentiële i-HL is het laagste de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 <sup>-4</sup> resp. 10 <sup>-6</sup> levenslang risico? Kies de laagste als i-HL	i-HL bestaande TCL = 200 µg/m <sup>3</sup> Echter wordt deze waarde aangepast wegens vanwege mogelijke hormoonverstoring, voortplantingseffecten en sensibilisatie (LV MSCA 2016). NOAEC van 176 mg/m <sup>3</sup> (niet-neoplastische effecten) Omrekenen naar continu blootstelling (6/24x7/5) AF <sub>interspecies</sub> = 3; AF <sub>intraspecies</sub> = 10;

		AFmogelijke hormoonverstoring, voortplantingseffecten en sensibilisatie = 10 i-HL = 100 µg/m <sup>3</sup> (afgeronde waarde)
--	--	--

## Bijlage 3. Rapportageformulier 1,2-dichlooretheen

### 1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	1,2-dichlooretheen (mengsel van stereoisomeren)	
IUPAC-naam		
Synoniemen	1,2-dichlooretheen cis-1,2-dichlooretheen trans-1,2-dichlooretheen	
CAS-nummer	540-59-0	
Geharmoniseerde classificatie	H225, H332, H412	
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	-	
Molecuulformule	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
Smiles	C(=C\Cl)\Cl	
Structuurformule	 <p>cis-1,2-DCE</p>	 <p>trans-1,2-DCE</p>

### 2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	97		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	2338	geschat	EPI suite
Dampspanning [hPa]	338	geschat	EPI suite
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	1404	geschat	EPI suite
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	1,98	geschat	EPI suite

### 3. TOXICITEIT

#### 3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL<sub>halatoire</sub>

Schema 1: Afleiding van i-HL (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m <sup>3</sup> /mol of is stof een zout?	Nee → i-MTR <sub>lucht</sub>
	<b>Evaluatie carcinogeniteit</b>	
2	Is de stof genotoxisch obv uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Geen conclusie mogelijk (US-EPA 2010)
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	Er zijn geen data voor carcinogeniteit beschikbaar.
4	Is het orale en/of inhalatoire 10 <sup>-4</sup> resp. 10 <sup>-6</sup> levensslag risico te bepalen?	
	<b>Humane toxiciteit</b>	
5	Is eerder en bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Ja → 9 RIVM 2001, 2009
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, TSDR, CEPA)?	
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-MTR <sub>lucht</sub> op?	
9	Welke potentiële i-HL is het laagste de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 <sup>-4</sup> resp. 10 <sup>-6</sup> levenslang risico? Kies de laagste als i-HL	i-HL bestaande TCL = 60 µg/m <sup>3</sup>