



Advies 14859A01 - Indicatieve MTR's voor lucht voor butanon, 2-methoxypropanol en tert butyl alcohol

Projectnummer RIVM	M/260101/20/CC
Datum aanvraag	14-11-2019
Datum rapportage	A00: 28-01-2020 A01: 21-02-2020
Auteur(s)	Els Smit Paul Janssen
Toetsers(s)	Valerie van de Weijgert Joke Herremans
Datum toetsing	24-01-2020 27-01-2020
Versie / status	DEFINITIEF Wijzigingen in A01-versie <ul style="list-style-type: none">• De conclusie voor butanon uit §2.4 was niet goed overgenomen in tabel 9 in H5, dit is aangepast.• Tekstuele wijzigingen naar aanleiding van bespreking in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht.

Inhoud

1	Inleiding	3
1.1	Gegevens aanvraag	3
1.2	Werkwijze	3
1.3	Eerdere beoordelingen	3
2	Indicatief MTR voor lucht voor butanon	4
2.1	Informatie uit eerdere normafleidingen	4
2.2	Identiteit en stoffeigenschappen.....	4
2.3	Evaluaties door (inter)nationale instanties	5
2.4	Conclusie butanon	7
3	Indicatief MTR voor lucht voor 2-methoxypropanol	8
3.1	Informatie uit eerdere normafleidingen	8
3.2	Identiteit en stoffeigenschappen.....	8
3.3	Evaluaties door (inter)nationale instanties	9
3.4	Conclusie 2-methoxypropanol	9
4	Indicatief MTR voor lucht voor tert butyl alcohol	10
4.1	Geraadpleegde bronnen	10
4.2	Identiteit en stoffeigenschappen.....	10
4.3	Evaluaties door (inter)nationale instanties	11
4.4	Conclusie tert butyl alcohol.....	11

5	Conclusies	12
6	Status van dit advies/disclaimer	12
	Referenties.....	13
	Bijlage 1. Evaluatie Environment Canada 2-methoxypropanol	15
	Bijlage 2. RIVM advies tert butyl alcohol	20

1 Inleiding

1.1 Gegevens aanvraag

Een bevoegd gezag heeft het RIVM verzocht om indicatieve normen voor lucht voor de volgende stoffen:

- butanon (methyl-ethyl-keton; MEK);
- 2-methoxypropanol;
- 2-methyl-2-propanol (tert butyl alcohol; TBA).

Voor butanon en tert butyl alcohol zijn indicatieve VR's aangevraagd. Voor 2-methoxypropanol is gevraagd om een herevaluatie van het indicatieve Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (i-MTR), omdat het bestaande MTR erg laag is in vergelijking met mogelijk vergelijkbare stoffen. Ook is een indicatief Verwaarloosbaar Risiconiveau (VR) aangevraagd.

1.2 Werkwijze

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

1.3 Eerdere beoordelingen

Voor butanon en 2-methoxypropanol zijn indicatieve MTR's voor lucht beschikbaar van respectievelijk 566 en $6,71 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ [2,3]. Voor tert butyl alcohol is begin 2019 een intern RIVM-advies opgesteld in verband met vragen over een verontreiniging van bodem- en grondwater [4]. Voor dit advies zijn humaan-toxicologische risicogrenzen geëvalueerd en is een indicatief MTR voor de mens afgeleid op basis van inhalatie. Dit is te beschouwen als een i-MTR voor lucht.

De bestaande i-MTR's voor lucht voor butanon en 2-methoxypropanol zijn afgeleid met behulp van het programma HUMANEX [5]. Dit programma werd gebruikt om de risicogrenzen voor de compartimenten lucht, (grond)water, sediment en bodem op elkaar af te stemmen door middel van evenwichtspartitie. Deze methode wordt niet meer gebruikt. Daarom worden voor twee stoffen nieuwe i-MTR's voor lucht afgeleid.

2 Indicatief MTR voor lucht voor butanon

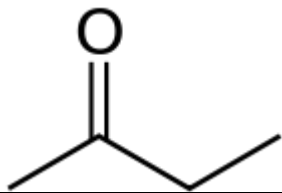
2.1 Informatie uit eerdere normafleidingen

Het bestaande i-MTR van butanon van 566 µg/m³ is gepubliceerd in een RIVM-rapport uit 2005 (afgeleid met HUMANEX) [2]. In dat rapport staat een eerder door het RIVM afgeleide 'Tolerable Concentration in Air' (TCA) van 875 µg/m³ [6]. Deze laatste waarde staat ook vermeld in een later rapport met indicatieve normen van Rijkswaterstaat [7].

2.2 Identiteit en stoffeigenschaften

Butanon (CAS 78-93-3) staat ook bekend als methyl-ethyl-keton (MEK). Het is een oplosmiddel dat wordt toegepast in bijvoorbeeld lijmen en coatings en als intermediair in chemische processen. In tabel 1 en 2 staan de relevante kenmerken van butanon samengevat. De stoffeigenschaften zijn overgenomen uit een RIVM-evaluatie uit 2005 [8].

Tabel 1. Identiteit en classificatie butanon (methyl-ethyl-keton)

Stofnaam	butanon
IUPAC-naam	butan-2-one
Synoniemen	methyl-ethyl-keton (MEK)
CAS-nummer	78-93-3
Geharmoniseerde Classificatie	H225 (Flam. liq.), H319 (Eye Irr. 2), H336 (STOT SE 3)
REACH/Zeer Zorgwekkende Stof	potentiële ZZS, opgenomen op CoRAP ¹ vanwege verdenking reprotoxiciteit en hormoonverstoring ²
Molecuulformule	C ₄ H ₈ O
Smiles	CCC(C)=O
Structuur-Formule	

¹ 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>

² 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 <https://rvs.rivm.nl/stoffenlijsten/Zeer-Zorgwekkende-Stoffen/Potentiele-ZZS>

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

Eigenschap	Waarde	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	72,11	
Oplosbaarheid in water [g/L]	219	[8]
Dampspanning [Pa]	12316	[8]
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	5,13	[8]

Butanon is een vluchtige stof. EpiWin voorspelt dat bij 100% emissie naar lucht, 87% in de lucht blijft, 11% naar water gaat en 2% naar bodem [13].

2.3 Evaluaties door (inter)nationale instanties

In tabel 3 staan de beschikbare relevante humaan-toxicologische evaluaties door erkende internationale instanties samengevat, een toelichting staat onder de tabel.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof. Voor afkortingen, zie de tekst onder de tabel.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (1995)	TCA 875 µg/m ³	ontwikkelingsstudies rat en muis; overall-NOAEL 3000 mg/m ³ bij 7 h/d = 875 mg/m ³ ; AF 1000
US EPA (2003)	RfC 5 mg/m ³	ontwikkelingsstudie muis; BMD ₁₀ 5202 mg/m ³ bij 7 h/d = 1517 mg/m ³ ; AF 300
ASTDR (2019)		alleen acute MRL afgeleid
REACH (2019)	DNEL 160 mg/m ³	DNEL werkers, correctie voor tijdsduur en AF 2

Zoals hierboven vermeld (zie 2.1), heeft het RIVM in 1995 een voorlopige TCA afgeleid van 875 µg/m³ [6]. Deze waarde is gebaseerd op teratogeniteitsstudies waarbij ratten en muizen via inhalatie werden blootgesteld. Uit deze studies werd een overall No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) afgeleid van 3000 mg/m³ 7 h/d. Dit komt overeen met 875 mg/m³ bij continue blootstelling. Hierop is een veiligheidsfactor van 100 toegepast voor intra- en interspeciesverschillen en een extra factor van 10 vanwege de incomplete dataset (ontbreken chronische studie en reproductietoxiciteitstudie).

De IRIS-database (Integrated Risk Information System) van de US EPA vermeldt een Reference Concentration (RfC) voor levenslange

blootstelling van 5 mg/m^3 afgeleid in het jaar 2003 [9]. De RfC is afgeleid op basis van dezelfde studies in ratten en muizen die in 1995 door het RIVM zijn gebruikt. De US-EPA voerde dosis-respons modellering uit op de studieresultaten (benchmark-dose- of BMD-analyse). De laagste BMDL was de BMDL10³ voor een toegenomen incidentie van skeletafwijkingen (misvormde sternbrae) in muizen van 5202 mg/m^3 . Deze waarde werd gecorrigeerd met een factor 7/24 tot 1517 mg/m^3 omdat de dieren tijdens de studie 7 uur per dag werden blootgesteld. Op deze BMDL paste US-EPA assessment factoren toe van 3 (interspecies verschil voor toxicodynamiek), 10 (intraspecies verschillen) en 10 (voor ontbreken van een chronische toxiciteitstudie en adequate reproductiedata). Een extra factor voor blootstellingsduur werd niet nodig geacht gezien de aard van het effect (ontwikkelingstoxiciteit gedurende een korte 'window of vulnerability').

De ASTDR [10] heeft geen Minimum Risk Level (MRL) voor chronische blootstelling via inhalatie afgeleid wegens onvoldoende gegevens.

In het REACH-registratiedossier staat een Derived No Effect Level (DNEL) van 106 mg/m^3 voor de chronische blootstelling van de algemene bevolking [11]. Uitgangspunt is de DNEL voor werkers van 600 mg/m^3 . De DNEL voor werkers is een door de Europese Commissie vastgestelde 'indicative occupational exposure limit value' (OEL) die in 1999 is afgeleid door het Scientific Committee for Occupational Exposure Limits [12]. De basis voor deze Europese OEL is een semichronische NOAEL in de rat van 2500 ppm. Met een veiligheidsfactor van 10 toegepast voor het ontbreken van langetermijn studies levert dit een waarde van 250 ppm. In vrijwilligersstudies waren er geen significante nadelige effecten bij eenmalige blootstelling tot 200 ppm. Op basis hiervan komt de SCOEL tot een 8-uurs waarde van 200 ppm (600 mg/m^3). Voor de DNEL voor de algemene bevolking is deze waarde is vermenigvuldigd met de volgende factoren: 10/6,7 (correctie voor het verschil in ademvolume tussen werkers en bevolking), 8/24 (correctie voor blootstelling van 8 uur per dag naar 24 uur per dag) en 5/7 (correcties voor blootstelling van 5 dagen per week naar 7 dagen per week). Op het resultaat van 212 mg/m^3 is een veiligheidsfactor van 2 toegepast⁴.

Het gebruik van dosis-responsmodellering (BMD-methode) is de huidige standaardmethode bij het afleiden van humaan-toxicologische eindpunten. Als een BMD beschikbaar is, heeft deze de voorkeur voor het afleiden van indicatieve normen, boven NOAEL's. De door de US EPA toegepaste veiligheidsfactoren zijn ook in lijn met de geldende methodiek. Daarom krijgt de RfC van de US EPA van $5000 \mu\text{g/m}^3$ de voorkeur boven het eerdere MTR van het RIVM uit 1995. Het i-VR wordt afgeleid als i-MTR/100.

³ De BMDL10 is dan de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de dosis waarbij de incidentie van dieren met een bepaald ziektebeeld 10% hoger is dan de achtergrondincidentie.

⁴ Motivering: An AF of 2 applied for differences between workers and general population (basis: when extrapolating from animal to human, the recommended AF is 10 for general population and 5 for worker – since the starting dose is amortized for continuous exposure an additional 2 fold AF for differences was considered sufficient

2.4

Conclusie butanon

i-MTR_{lucht}: 5000 µg/m³

i-VR_{lucht}: 50 µg/m³

3 Indicatief MTR voor lucht voor 2-methoxypropanol

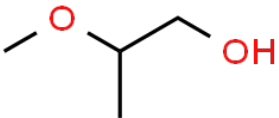
3.1 Informatie uit eerdere normafleidingen

Het bestaande i-MTR voor 2-methoxypropanol $6,71 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ is in 2004 afgeleid door het RIVM [3]. Er was bij de afleiding van het i-MTR geen humaan-toxicologische risicogrens voor inhalatie beschikbaar. Het i-MTR voor lucht is destijds berekend met evenwichtspartitie.

3.2 Identiteit en stoffeigenschappen

2-Methoxypropanol (CAS 1589-47-5) ontstaat bij de productie van 1-methoxy-2-propanol. Het zit als onzuiverheid in commercieel polypropyleen glycol monomethyl ether (PGME), dat voor het grootste deel bestaat uit 1-methoxy-2-propanol (alfa-isomeer van PGME, CAS CAS 107-98-2). In tabel 3 en 4 staan de relevante kenmerken van 2-methoxypropanol samengevat.

Tabel 4. Identiteit en classificatie 2-methoxypropanol

Stofnaam	2-methoxypropanol
IUPAC-naam	2-methoxy-1-propanol
CAS-nummer	1589-47-5
Geharmoniseerde classificatie	H226 (Flam. liq.), H315 (Skin Irr. 2), H318 (Eye Dam. 1), H335 (STOT SE 3), H360D (Repr. 1B)
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	ZZS
Molecuulformule	$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2$
Smiles	OCC(OC)C
Structuurformule	

Tabel 5. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	90,12		
Oplosbaarheid in water [g/L]	1000	geschat met log Kow	[13]
Dampspanning [Pa]	544	geschat	[13]
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	$4,9 \times 10^{-2}$	berekend	[13]

EpiWin voorspelt dat bij 100% emissie naar lucht, 1% in de lucht blijft en 25% naar water gaat. Het grootste deel (74%) gaat naar de bodem [13].

3.3 Evaluaties door (inter)nationale instanties

Het RIVM heeft niet eerder een humaan-toxicologische risicogrens voor inhalatie afgeleid. Er is een evaluatie van Environment Canada/Health Canada uit 2009 [14]. De tekst van deze gezondheidskundige beoordeling is opgenomen in Bijlage 1. De studies staan ook beschreven in de Duitse afleiding van de MAK-waarde voor werknemers [15].

Er zijn geen goede gegevens over de carcinogeniteit van 2-methoxypropanol (2-MP). Er is een 2-jaars inhalatiestudie met commerciële PGME-producten uitgevoerd. De teststof bestond voor 97,39-97,49% uit 1-methoxy-2-propanol en 2,46-2,59% 2-MP. Er werden concentraties getest tot 3000 ppm (281-292 mg 2-MP/m³). In deze studie was er een toename in het aantal niertumoren bij ratten. Dit soort tumoren is specifiek voor mannelijke ratten. Het is echter niet duidelijk of er bij hogere testconcentratie wel relevante effecten zouden optreden. Op basis van computermodellen wordt geen carcinogeniteit verwacht. Er zijn weinig gegevens over de genotoxiciteit. Een Ames-test was negatief.

In een reprotoxiciteitsstudie zijn konijnen 6 uur per dag op dag 6-18 na bevruchting blootgesteld aan 0, 145, 225, 350 of 545 ppm 2-methoxypropanol [16,17]. Dit komt overeen met 0, 543, 843, 1312, 2040 mg 2-MP/m³). Een verminderd lichaamsgewicht werd waargenomen in de moederdieren vanaf dag 12 na bevruchting tot het einde van de studie bij een concentratie van 545 ppm (2040 mg/m³). Een dosis-gerelateerd significant verhoogd aantal foetale resorpties, viscerale en skeletmalformaties/variaties en een significant verminderd foetaal lichaamsgewicht werd waargenomen na blootstelling aan ≥ 225 ppm (843 mg/m³). De NOEC was 145 ppm (543 mg/m³)

In een tweede reprotoxiciteitsstudie [18] werden zwangere ratten 6 uur per dag op dag 6-15 na de bevruchting blootgesteld aan 1000, 2000 of 3000 ppm 2-methoxypropanol (3745, 7498, 11235 mg 2-MP/m³). In de foetussen werden thoracale wervelincisies waargenomen bij 1000 ppm (3745 mg/m³). Bij 3000 ppm (11.235 mg/m³) werden gesplitste wervels waargenomen in de foetussen en lokale irritatie in de luchtwegen van de moederdieren.

Voor de afleiding van het i-MTR wordt de laagste NOEC van 543 mg/m³ genomen. Aangenomen wordt dat deze waarde ook voldoende bescherming biedt tegen de lokale irriterende luchtwegeffecten van 2-methoxypropanol die waargenomen zijn bij 11235 mg/m³. Met een veiligheidsfactor van 150 (6 voor studieduur, 2,5 voor interspecies bij inhalatiestudies en 10 voor intraspecies) komt het i-MTR op 3,6 mg/m³. Het i-VR wordt afgeleid als i-MTR/100.

3.4 Conclusie 2-methoxypropanol

i-MTR_{lucht}: 3,6 mg/m³ = 3600 µg/m³

i-VR_{lucht}: 0,036 mg/m³ = 36 µg/m³

4 Indicatief MTR voor lucht voor tert butyl alcohol

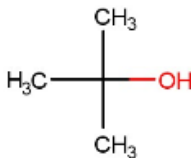
4.1 Geraadpleegde bronnen

Voor tert butyl alcohol (2-methyl-2-propanol) is begin 2019 een intern RIVM-advies opgesteld in verband met vragen over bodem- en grondwater [6]. Voor dat advies zijn humaan-toxicologische risicogrenzen geëvalueerd. De relevante delen uit dat advies zijn hier overgenomen.

4.2 Identiteit en stoffeïenschappen

Bekende toepassingen van tert butyl alcohol (CAS 75-65-0) zijn het gebruik als oplosmiddel in coatings, was- en schoonmaakmiddelen en als intermediair in chemische processen. In de tabel 6 en 7 staan de kenmerken van tert butyl alcohol samengevat.

Tabel 6. Identiteit en classificatie tert butyl alcohol (2-methyl-2-propanol)

Stofnaam	2-methyl-2-propanol
IUPAC-naam	2-methyl-2-propanol
Synoniemen	tert butanol; tert butyl alcohol
CAS-nummer	75-65-0
Geharmoniseerde classificatie	H225 (Flam. Liq. 2); H319 (Eye Irrit. 2); H332 (Acute Tox. 4); H335 (STOT SE 3)
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	potentiële ZZS, opgenomen op CoRAP ¹ , o.a. vanwege verdenking carcinogeniteit en mutageniteit ²
Molecuulformule	C ₄ H ₁₀ O
Smiles	CC(C)(C)O
Structuurformule	

Tabel 7. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	74,12		
Oplosbaarheid in water [g/L]	1000	experimenteel	[19]
Dampspanning [Pa]	5,43 x 10 ³	25 °C	[19]
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,917	25 °C; experimenteel	[19]

4.3 Evaluaties door (inter)nationale instanties

Zoals hierboven vermeld (zie 4.1), heeft het RIVM begin 2019 een indicatief MTR op basis van inhalatie afgeleid in verband met vragen over bodem- en grondwater [6]. De relevante delen uit dat advies zijn overgenomen in Bijlage 2.

Tabel 8 Beschikbare beoordelingen van de stof. Voor afkortingen, zie de tekst onder de tabel.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
REACH	DNEL 0,5 mg/m ³	LOAEC 406 mg/m ³ bij 6 h/d, 5 d/w = 72,5 mg/m ³ ; AF 150
US EPA (2017)	RfC 5 mg/m ³	LOAEL 180 mg/kg lg/d → 491 mg/m ³ ; AF 90

In het REACH-registratiedossier [19] is een DNEL van 0,5 mg/m³ afgeleid door de registrant. Uitgangspunt is een Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC) van 406 mg/m³ uit een semi-chronische studie met ratten (blootstelling 6 uur/dag, 5 dagen/week, gedurende 13 weken). Omgerekend naar continue blootstelling komt de LOAEC overeen met 72,5 mg/m³. Er is door de registrant een veiligheidsfactor van 150 toegepast (3 voor extrapolatie LOAEL naar NOAEL; 2 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch; 2,5 voor interspecies verschillen in toxicodynamiek en 10 voor intraspecies verschillen).

De US EPA heeft een concept-RfC afgeleid van 5 mg/m³ [20]. Deze waarde is gebaseerd op de LOAEL van 180 mg/kg lg/d uit een chronische orale studie met ratten. Met behulp van 'physiologically based pharmacokinetic modelling' (PBPK-modellering) is de orale LOAEL omgerekend naar een concentratie in lucht van 491 mg/m³. De totale veiligheidsfactor is 90 (3 voor extrapolatie LOAEC naar NOAEC; 3 voor interspecies verschillen in toxicodynamiek en 10 voor intraspecies verschillen).

De afleidingswijze verschilt, maar beide afleidingen zijn gebaseerd op gevoelige effecten en de toegepaste assessment factoren zijn in overeenstemming met de richtlijnen zoals gegeven in de handleiding [1]. De DNEL van 0,5 mg/m³ is gebaseerd op niereffecten in de extra gevoelige mannelijke rat (met toegepaste assessment factoren conform REACH-aanbevelingen) en kan daarom als een voorzichtige schatting van het maximale acceptabele niveau beschouwd worden. Deze waarde wordt overgenomen als i-MTR voor lucht. Het i-VR wordt afgeleid als i-MTR/100.

4.4 Conclusie tert butyl alcohol

i-MTR_{lucht}: 500 µg/m³

i-VR_{lucht}: 5,0 µg/m³

5 Conclusies

Tabel 9 geeft een samenvatting van de voorgestelde indicatieve MTR's en VR's voor lucht.

Tabel 9. Overzicht van voorgestelde indicatieve MTR's en VR's voor lucht. Alle waarden in $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Stof	CAS	i-MTR	i-VR
butanon (methyl-ethyl-keton; MEK)	78-93-3	5000	50
2-methoxy-propanol	1589-47-5	3600	36
2-methyl-2-propanol (tert butyl alcohol; TBA)	75-65-0	500	5,0

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl). De normvoorstellen worden als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

Referenties

De 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. Traas TP, Bontje D. 2005. Environmental Risk Limits for alcohols, glycols, and some other relatively soluble and/or volatile compounds. 2. Integration of human and ecotoxicological risk limits. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 601501027/2005.
3. Hansler RJ, Van Herwijnen R, Posthumus R. 2008. Indicatieve milieukwaliteitsnormen voor prioritaire stoffen 2004. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 601782012/2008.
4. Janssen P. 2019. Afleiden indicatieve humane MTRs voor t-butylalcohol (=2-methyl-2-propanol; CAS nr. 75-65-0). Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. RIVM-VSP advies 14746A00 (intern).
5. Bontje D, Traas TP, Mennes W. 2005. A human exposure model to calculate harmonized risk limits. Model description and analysis. RIVM report 601501022. Bilthoven: RIVM.
6. Janssen PJCM, Van Apeldoorn ME, Van Koten-Vermeulen JEM, Mennes WC. 1995. Human-Toxicological Criteria for Serious Soil Contamination: Compounds evaluated in 1993 & 1994. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport nr. 715810009.
7. Beek M, Ten Hulscher D, Heugens E, Janssen P. 2008. Afleiding van 41 ad hoc MTR's 2007. Lelystad: Rijkswaterstaat Waterdienst,. Rapport nr. 2008.007.
8. Verbruggen EMJ, Traas TP, Fleuren R, Ciarelli S, Posthumus R, Vos JH, Scheepmaker J, Van Vlaardingen PLA. 2005. Environmental Risk Limits for alcohols, glycols, and some other relatively soluble and/or volatile compounds 1. Ecotoxicological evaluation. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 601501016.
9. IRIS. 2003. Integrated Risk Information System (IRIS). Chemical Assessment Summary Methyl ethyl ketone (MEK) (CASRN 78-93-3). US EPA National Center for Environmental Assessment. Beschikbaar via https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0071_summary.pdf.
10. ASTDR. 2019. Toxicological profile for 2-butanone. Draft for public Comment May 2019. Atlanta, USA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology and Human Health Sciences.
11. ECHA. 2019. Registratie dossier butanon. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15065/1>. Geraadpleegd: 9 september 2019.
12. SCOEL. 1999. Recommendation of the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits for 2-Butanone. SCOEL/SUM/5 final Rev. 1 - June 1999.

13. 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).
14. ECHC. 2009. Screening assessment for the challenge 1-propanol, 2-methoxy (2-Methoxypropanol) Chemical Abstracts Service Registry Number 1589-47-5. Environment Canada/Health Canada. Beschikbaar via <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&xml=6055308B-BC72-9B2C-2383-D2FAFF279BFE>.
15. Hartwig A. 2019. 2-Methoxypropanol-1 / 2-Methoxypropan-1-ol. MAK Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Volume 4, Issue 2. April 2019. Bonn, Duitsland. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Deutsche Forschungsgemeinschaft (MAK Commission).
16. Hellwig J, Klimisch HJ, Jäckh R. 1994. Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-methoxypropanol-1 in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 23: 608– 613.
17. BASF. 1989. Bericht über die pränatale Toxizität von 2-Methoxypropanol-1 an Kaninchen nach inhalativer Aufnahme. Ludwigshafen, Duitsland: BASF AG, Abteilung Toxikologie. Rapport nr. 90R0510/8578 (niet openbaar).
18. BASF. 1986. Prenatal toxicity investigation of 2-methoxypropylacetate-1 in rats and rabbits and 2-methoxypropanol-1 in rats. Unpublished report. Ludwigshafen, Duitsland: BASF AG, Department of Toxicology.
19. ECHA. 2019. Registratie dossier 2-methylpropan-2-ol. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14112/1>. Geraadpleegd: 9 september 2019.
20. US EPA. 2017. Toxicological Review of tert-Butyl Alcohol (tert-Butanol) (CAS No. 75-65-0) June 2017. External Review Draft.

Bijlage 1. Evaluatie Environment Canada 2-methoxypropanol

Hieronder staat de tekst over gezondheidseffecten uit de evaluatie van Environment Canada uit 2009 en de samenvattende tabel uit Appendix 2 [14].

The European Commission has classified 2-methoxypropanol as a Category 2 substance with Risk Phrase R61 (May cause harm to the unborn child) (European Commission 1997, 1998; ECB 2004; ESIS 2007). This classification was based on observed dose-related developmental effects in rabbits following inhalation exposure to 2-methoxypropanol during the organogenesis period (ECB 2004). In this study, dose-related, significantly increased fetal resorption and incidence of fetal visceral and skeletal malformations/variations and significantly reduced fetal body weights were observed at 225 parts per million (ppm) (843 mg/m³) and above, in the absence of maternal toxicity. No exposure-related effects were observed at 145 ppm (543 mg/m³), the no-observed-effect concentration (NOEC). Maternal toxicity, evidenced by significantly reduced body weights and increased absolute placental weights, was observed at 545 ppm (2040 mg/m³). Although significantly decreased absolute uterine weights were observed at lower concentrations, the authors speculated that it was at least partially related to the low number and weights of fetuses (BASF 1988b; Hellwig et al. 1994). Pregnant rats exposed to higher concentrations of 2-methoxypropanol (1000-3000 ppm, equivalent to 3745-11 235 mg/m³) had fetuses with thoracic vertebral incisions and split vertebrae (BASF 1986).

In addition, when pregnant rats and rabbits were exposed to 2-methoxypropanol acetate by inhalation, similar developmental effects, such as significantly increased fetal resorption, thoracic vertebral incision and split vertebrae (rats, at 2700 ppm, equivalent to 10 112 mg 2-methoxypropanol/m³, the highest concentration tested), and malformations of sternum, paws, major blood vessels and heart (rabbits, at 550 ppm, equivalent to 2060 mg 2-methoxypropanol/m³, the highest concentration tested) were observed. Effects in dams included significantly reduced maternal body weights, respiratory and eye irritation and sedation in rats (at 550 ppm and above) and slight but statistically significant reductions in maternal body weights in rabbits (at 550 ppm). Furthermore, rabbits appeared to be more sensitive than rats in this study; all fetuses of rabbits exposed to 550 ppm 2-methoxypropanol acetate showed severe cardiac and skeletal abnormalities, whereas rats exposed to 2700 ppm 2-methoxypropanol acetate showed only some skeletal variations (Merkle et al. 1987). It was speculated that this species difference is due to the slower excretion rate of 2-methoxypropanol or 2-methoxypropanol acetate in rabbits (ECETOC 2005a).

No dermal study conducted with 2-methoxypropanol was identified. Dermal application of its acetate moiety, 2-methoxypropanol

acetate, at doses up to 2000 mg/kg-bw per day during gestation days 6-18 did not elicit developmental or maternal toxicity in rabbits (Merkle et al. 1987). However, it is recognized that the acetate may be absorbed through the skin to a lesser extent than 2-methoxypropanol (Larese Filon et al. 1999).

No information on potential developmental toxicity via oral administration of 2-methoxypropanol was identified. It is recognized that 2-methoxypropanoic acid is the putatively developmentally toxic metabolite of 2-methoxypropanol (ECETOC 2005a). Pregnant rabbits were administered 2-methoxypropanoic acid via gavage during gestation days 7-19, followed by evaluation on day 28. Significantly increased fetal resorption and incidence of fetal variations and malformations, such as missing ribs, delayed ossifications, retrocaval ureter and paraovarian cyst, were observed at 78 mg 2-methoxypropanoic acid/kg-bw per day (equivalent to 67.6 mg 2-methoxypropanol/kg-bw per day, based on same molar amount conversion), with a no-observed-(adverse-)effect level (NO(A)EL) of 26 mg/kg-bw per day (equivalent to 22.5 mg 2-methoxypropanol/kg-bw per day). The authors speculated that 100% of the 2-methoxypropanol in the blood was converted to 2-methoxypropanoic acid (Carney et al. 2003).

Although no reproductive toxicity studies involving exposure to 2-methoxypropanol were identified, testicular effects were observed in a three-generation study in rats administered two PGME commercial products, which contained 0.5-1.5% 2-methoxypropanol and 99.5-98.5% 1-methoxy-2-propanol, respectively, in drinking water during the gametogenesis cycle (64 days for males and 15 days for females). Sperm counts in epididymis decreased significantly in the first generation as the proportion of 2-methoxypropanol in the test substance increased. No significant effects were observed in epididymis or testes in the subsequent two generations. No variations in estradiol or testosterone concentration were observed in the first and second generations. No further analyses on the female reproductive system were performed in the study. A NO(A)EL for 2-methoxypropanol of 11.5 mg/kg-bw per day was identified for testicular toxicity (Lemazurier et al. 2005). Effects on testes weights or histology were not observed in male rats after 10 days of oral (gavage) or 28 days of inhalation exposure to 2-methoxypropanol or its acetate at higher dose levels, in studies described below (Ma-Hock et al. 2005).

Hematological effects, evidenced by marginal reduction in red blood cell counts and total hemoglobin concentration, but without bone marrow damage, were observed in male rats following oral exposure to 1800 mg 2-methoxypropanol/kg-bw per day or 2600 mg 2-methoxypropanol acetate/kg-bw per day (equivalent to 1772 mg 2-methoxypropanol/kg-bw per day) via gavage for 10 days (BASF 1982; Ma-Hock et al. 2005). In addition, hematological and biochemical alterations (no statistical analysis available), such as reduced blood glucose level and increased thromboplastin time in

males and reduced urea and protein levels and increased polyphosphatase levels in females, were observed in rats exposed via inhalation to 2-methoxypropanol acetate at concentrations up to 2800 ppm (10 486 mg 2-methoxypropanol/m³) for 28 days. Thymus atrophy as well as reduced body weight gain and respiratory irritation were also observed at this concentration (Ma-Hock et al. 2005).

With regard to the potential carcinogenicity or chronic toxicity of 2-methoxypropanol, no long-term study has been identified for the pure substance. Rats and mice were exposed to commercial PGME products, which contained 97.39-97.49% 1-methoxy-2-propanol and 2.46-2.59% 2-methoxypropanol, by inhalation up to 3000 ppm (about 281-292 mg 2-methoxypropanol/m³) for 2 years. Significantly increased incidence of kidney adenomas was observed in male rats, which was associated with alpha₂-globulin nephropathy (Spencer et al. 2002). Only limited data are available on the genotoxicity of 2-methoxypropanol. It did not induce gene mutation in Ames tests with various Salmonella strains, with or without metabolic activation (BASF 1988a).

The confidence in the toxicity dataset associated with 2-methoxypropanol exposure, particularly by inhalation, is considered to be moderate, as the limited data on this substance are supported by data on its acetate analogue and its principal metabolite. However, the database on the effects of dermal exposure to 2-methoxypropanol is much more limited; extrapolation of results of studies with the acetate moiety may not be appropriate, due to differences in absorption. There is uncertainty regarding the neoplastic potential of 2-methoxypropanol, due to a lack of appropriate long-term animal study data for this substance. Although the studies conducted with PGME commercial products reported only renal tumours in rats, which are associated with a male rat specific etiology, it is noted that very low levels of 2-methoxypropanol were administered to rats in these studies. However, putative carcinogenicity of 2-methoxypropanol was not predicted by computer-based quantitative or non-quantitative structure-activity relationship (QSAR/SAR) models (CASETOX version 1.8 [CASETOX 2006]; TOPKAT version 6.2 [TOPKAT 2004]; DEREK version 8.01 [DEREK 2004]). As well, 2-methoxypropanol did not induce gene mutation in bacteria (BASF 1988a).

Appendix 2. Summary of health effects information for 2-methoxypropanol

Endpoint	Lowest effect levels¹/Results
Laboratory animals and	in vitro
Acute toxicity	<p>Lowest oral LD50; 5000 mg/kg-bw in rats (BASF 1979a) [no additional studies identified]</p> <p>Lowest inhalation LC50 (4 h); 1600 ppm, equivalent to 5992 mg/m³ in rats (BASF 1979b) [no additional studies identified]</p> <p>No dermal acute studies identified.</p>
Short-term repeated dose toxicity	<p>Lowest oral LO(A)EL = 1800 mg/kg-bw per day (the only dose tested) in rats (5 male Wistar rats/group, gavage for 10 days); marginal decreases in erythrocyte counts and the total hemoglobin concentration were observed, no statistical analysis information available (BASF 1982; Ma-Hock et al. 2005) [no additional studies identified]</p> <p>Lowest inhalation LO(A)EC = 545 ppm, equivalent to 2040 mg/m³, in rabbits (10-11 pregnant rabbits/group, exposed 6 h/day, through gestation days 6&ndash;18), based on maternal toxicity evidenced by significantly reduced body weights and increased placental weights (for developmental effects, see below). Although significantly decreased uterus weights were observed at 225 and 350 ppm, the authors speculated that it was at least partially related to the low number and weights of fetuses; NOEC = 145 ppm, equivalent to 543 mg/m³ for maternal and developmental effects (BASF 1988b⁵; Hellwig et al. 1994). [no additional data identified]</p> <p>No dermal studies identified.</p>
Subchronic toxicity	No data identified.
Chronic toxicity/carcinogenicity	No data identified.

⁵ Het jaartal van deze referentie lijkt niet te kloppen, volgens het MAK-document is dit de BASF-studie uit 1989 [17]

Endpoint	Lowest effect levels¹/Results
Genotoxicity and related endpoints: <i>in vivo</i>	No data identified.
Genotoxicity and related endpoints: <i>in vitro</i>	Gene mutation Negative results: Ames tests in Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, with and without activation (BASF 1988a)
Developmental toxicity	Lowest inhalation LO(A)EC = 225 ppm (843 mg/m ³) in rabbits (10-11 pregnant rabbits/group, exposed 6 h/day, through gestation days 6-18), based on significantly increased soft tissue and skeletal variations, such as dilated renal pelvis, hydroureter, separated origin of carotids, truncus arteriosus communis, absent phalanges, absent or poorly developed metatarsal bones, fused ribs and sternbrae, and enlarged rib cartilage. Malformations occurred in a dose-related manner at higher concentrations. At 545 ppm (2040 mg/m ³), all fetuses showed malformations. NOEC = 145 ppm (543 mg/m ³) (BASF 1988b; Hellwig et al. 1994). [additional studies: BASF 1986] No oral or dermal studies identified.

1: LC50, median lethal concentration; LD50, median lethal dose; LO(A)EC, lowest-observed-(adverse-)effect concentration; LO(A)EL, lowest-observed-(adverse-)effect level; NO(A)EC, no-observed-(adverse-)effect concentration.

(einde citaat)

Bijlage 2. RIVM advies tert butyl alcohol

Hieronder staan de relevante passages over inhalatietoxiciteit uit het interne adviesrapport over tert-butanol uit 2019 [6]. De tekst en lay-out zijn iets aangepast voor de leesbaarheid. De passages over orale toxiciteit zijn weggelaten.

REACH dossier

In het REACH registratiedossier voor TBA [19] worden DNELs opgegeven voor chronisch inhalatoire blootstelling van de algemene bevolking. (...) Voor de inhalatoire route wordt een DNEL van 0,5 mg/m³ afgeleid op basis van een semi-chronische Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC) van 135 ppm (406 mg/m³) (blootstelling 6 uur/dag, 5 dagen/week, gedurende 13 weken) voor een geringe verhoging van het voorkomen van nefropathie bij mannelijke ratten (score 'minimal-mild' tegenover 'minimal' in controles). Omgerekend naar continue expositie komt de LOAEC overeen met 72,5 mg/m³ (vermenigvuldiging met de factor 30/168). De toegepaste assessmentfactoren waren 3 (extrapolatie LOAEL naar NOAEL), 2 (subchronisch naar chronisch), 2,5 (interspeciesverschillen toxicodynamiek) en 10 (intraspeciesverschillen) (REACH registratiedossier) (ECHA 2018).

De belangrijkste studies in de database voor TBA zijn de studies uitgevoerd door de NTP: orale 2-jaarsproeven in rat en muis (NTP 1995) en 90-dagen inhalatiestudies in rat en muis (NTP 1997). (...) In de 90-dagen inhalatiestudies uitgevoerd in ratten en muizen door de NTP waren de testconcentraties 0, 135, 270, 540, 1080, en 2100 ppm (toediening 6 uur/dag, 5 dagen/week gedurende 13 weken) (dezelfde concentraties in rat en muis).

In de muizenproef waren de waargenomen effecten:

- toename in sterfte bij ≥ 1080 ppm (mannetjes),
- verminderde groei bij ≥ 1080 ppm (vrouwtjes),
- toename in neutrofielen in bloed bij 2100 ppm (mannetjes).

In ratten waren de effecten:

- geringe afname van Hb en aantal erythrocyten bij 1080 ppm (mannetjes) en bij 2100 ppm (mannetjes en vrouwtjes),
- verhoogd niergewicht bij 1080 ppm (mannetjes) en bij 2100 ppm (mannetjes en vrouwtjes),
- verhoogd levergewicht bij ≥ 1080 ppm (vrouwtjes),
- toename ernst van chronische nefropathie bij ≥ 135 ppm (mannetjes).

Genotoxiciteit

De voor TBA beschikbare genotoxiciteitsdata (in vitro, in vivo) wijzen op afwezigheid van genotoxische werking door de stof (NTP 1997, OVAM 2015, ECHA 2018, US-EPA 2017). US-EPA (2017) heeft de data over de ontwikkelingstoxiciteit en de reproductietoxiciteit beoordeeld. In diverse studies in rat en muis (oraal, inhalatoir) deden zich effecten op de nakomelingen voor bij hoge doses of

testconcentraties (≥ 1000 mg/kg lg, ≥ 15000 mg/m³), waarbij er tegelijk ook toxische effecten optraden in de moederdieren. De gegevens over de mogelijk neurologische ontwikkelingstoxiciteit lieten geen conclusie toe.

Reproductietoxiciteit

Reproductietoxiciteitsdata zijn beperkt en suggereren afwezigheid van een effect (US-EPA 2017).

Niertoxiciteit als gevoeligste effect

US-EPA (2017) concludeerde dat niertoxiciteit het gevoeligste toxische effect is en heeft een dosisresponsanalyse uitgevoerd voor de orale route en voor de inhalatoire route. De mechanistische data lieten zien dat TBA in mannetjesratten een species-specifieke vorm van niereffecten induceert die niet relevant is voor de mens (nefropathie door ophoping van $\alpha_2\mu$ -globuline) en die waarschijnlijk een belangrijke oorzaak is voor de waargenomen niereffecten in de mannetjes. Om deze reden worden de niereffecten in vrouwelijke ratten als het kritische effect genomen. (...) US-EPA concludeert dat ook voor de inhalatoire route niertoxiciteit het kritische effect is. Diverse mogelijke vertrekpunten voor de afleiding van een inhalatoire referentiewaarde (RfC, Reference Concentration \approx MTR_{lucht}) werden beschouwd, inclusief het gebruik van de orale studies in combinatie met een PBPK-model voor route-to-route extrapolatie. Uiteindelijk wordt een RfC van 5 mg/m³ afgeleid op basis van een verhoogd voorkomen van nefropathie in de vrouwelijke ratten bij 180 mg/kg lg/dag (LOAEL) in de chronische orale proef (NTP 1995). Met een PBPK-model werd de orale LOAEL geëxtrapolerd naar een vertrekpunt voor de RfC-afleiding van 491 mg/m³. Toegepaste assessmentfactoren: 3 (extrapolatie LOAEC naar NOAEC), 3 (interspeciesverschillen toxicodynamiek), 10 (intraspeciesverschillen).

Evaluatie

(...) Voor het i-MTR_{lucht} zijn er de DNEL van 0,5 mg/m³ (afgeleid door de registrant) en de concept-RfC van US-EPA (2017) van 5 mg/m³. De afleidingswijze verschilt maar beide afleidingen zijn gebaseerd op gevoelige effecten en de toegepaste assessmentfactoren zijn in overeenstemming met de richtlijnen zoals gegeven in de Poorter et al. (2015). De DNEL is gebaseerd op niereffecten in de extra gevoelige mannelijke rat (met toegepaste assessmentfactoren conform REACH-aanbevelingen) en kan daarom als een voorzichtige schatting van het maximale acceptabele niveau beschouwd worden. Deze waarde wordt overgenomen als i-MTR_{lucht}.

Conclusie

i-MTR_{lucht}: 500 μ g/m³