Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

RIVM-VSP advies 14557A00

Opdrachtgegevens

Opdracht	Afleiden indicatieve humane MTR voor 2 stoffen: 1. Methyl-t-butylether (MTBE; CAS nr. 1634-04-4) 2. n-Hexaan (CAS nr. 110-54-3)
Opdrachtgever	DCMR
Projectnummer RIVM	M/260101/18/CC
Datum opdracht	03-04-2018
Datum rapportage	06-04-2018
Auteur(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Toetser(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP)
Datum toetsing	05-04-2018
Status	Definitief

Inhoud

1 Inleiding 3
2 Werkwijze 3
3 Resultaten en discussie 3
4 Literatuur 5

1 Inleiding

Voor het beoordelen van luchtverontreiniging in het kader van een oprichtingsvergunning verzoekt DCMR het RIVM-VSP om voor 2 stoffen humane indicatieve MTR-waarden voor inhalatoire blootstelling (humane i-MTRs voor lucht) en de daarbij behorende VR-waarden (humane i-VRs voor lucht) af te leiden.

2 Werkwijze

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

3 Resultaten en discussie

3.1 Methyl-t-butylether (MTBE; CAS nr. 1634-04-4)

MTBE heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Licht ontvlambare vloeistof en damp' (Flam. Liq. 2) en 'Veroorzaakt huidirritatie' (Skin Irrit. 2).

Voor MTBE is een stofevaluatie uitgevoerd vanwege de zorg om hormoonverstorende effecten (ECHA, 2017). De zorg om hormoonverstorende effecten voor de menselijke gezondheid kon worden weggenomen, echter, er zijn onvoldoende gegevens om de zorg om hormoonverstorende effecten voor het milieu weg te nemen. Verder werd tijdens de stofevaluatie door de beoordelende lidstaat additionele zorgen voor mutageniteit, afbreekbaarheid en persistentie in het milieu geïdentificeerd. Aanvullende testen zijn gevraagd door ECHA aan de registrant om de zorgen te bevestigen of weg te nemen. De resultaten moeten voor 14 augustus 2018 doormiddel van een update van het registratie dossier worden gedeeld met ECHA.

In de REACH-registratie is voor MTBE een inhalatoire DNEL voor lange termijn-blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid voor systemische effecten van 53,6 mg/m³ en voor acute lokale effecten van 214 mg/m³. De DNEL voor systemische effecten is gebaseerd op een toxiciteitsstudie met herhaalde dosering en de DNEL voor lokale acute effecten is gebaseerd op irritatie van de luchtwegen. De exacte afleidingswijze voor de DNELs is echter niet gerapporteerd in de ECHA-database.

MTBE is eerder beoordeeld door het RIVM in 2004 en opnieuw in 2009 (Swartjes et al, 2004; Tiesjema en Baars, 2009). Een TCL (Toelaatbare Concentratie Lucht = MTR_{lucht}) van 2,6 mg/m^3 werd afgeleid gebaseerd op de NOAELs van 1440 mg/m^3 (6 uur/dag, 5 dagen/week) in twee chronische inhalatiestudies met ratten en muizen. Toename van het lever- en nierengewicht en levercelproliferatie en proximale tubulaire niercelproliferatie werden waargenomen. Deze NOAEL is equivalent met een voor wat betreft blootstellingsduur aangepaste NOAEL van 260 mg/m^3. Met een onzekerheidsfactor van 100 (10 voor inter- and 10 voor intraspeciesverschillen) resulteerde dit in een TCL (=MTR_{lucht}) van 2,6 mg/m^3. Er zijn geen recentere beoordelingen beschikbaar die zouden leiden tot een andere MTR_{lucht}.

Conclusie:
MTR_{lucht}: 2600 µg/m^3
VR_{lucht}: 26 µg/m^3

3.2 n-Hexaan (Cas nr. 110-54-3)

n-Hexaan heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan dodelijk zijn als de stof bij inslikken in de luchtwegen terechtkomt' (Asp. Tox. 1), 'Giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 2), 'Licht ontvlambare vloeistof en damp' (Flam. Liq. 2), 'Wordt ervan verdacht de vruchtbaarheid te schaden' (Repr. 2), 'Veroorzaakt huidirritatie' (Skin Irrit. 2), 'Kan schade aan organen veroorzaken bij langdurige of herhaalde blootstelling' (STOT RE 2), 'Kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken' (STOT SE 3).

Voor n-hexaan is recent een stofevaluatie uitgevoerd in REACH-kader (beoordelende lidstaat Duitsland). In deze stofevaluatie wordt geconcludeerd dat n-hexaan voldoet aan de criteria voor classificatie als 'Veroorzaakt schade aan organen (perifere zenuwstelsel) bij langdurige of herhaalde blootstelling' (STOT RE1) (BAUA, 2017).

De toxicologie van hexaan is eerder beoordeeld door het RIVM in 1996 en 2000 (Janssen en van Engelen 1996; Janssen en Speijers, 2000). De uitkomst in die beoordelingen was een gezondheidskundige advieswaarde (MTR_{lucht}) van 200 µg/m3. Deze waarde kwam overeen met een eerder door de US-EPA afgeleide RfC (US-EPA 1993). De basis voor de waarde van 200 µg/m^3 is een Japanse studie in werknemers naar neurologische effecten door n-hexaan (blootstelling gedurende 1 tot 12 jaar). Het is bekend dat n-hexaan perifere neuropathie veroorzaakt in de mens en dat daarvoor de metaboliet 2,5-hexaandion verantwoordelijk is. De MTR_{lucht} van 200 µg/m^3 is ook gerapporteerd in Baars et al. (2001) en Dusseldorp et al. (2004). Een latere beoordeling voor de inhalatoire route is die door US-EPA (2005). In de recente stofevaluatie in REACH-kader werd een inhalatoire DNEL afgeleid (BAUA, 2017).

In 2005 heeft US-EPA de studie waarop de eerder afgeleide RfC van 200 µg/m^3 is gebaseerd opnieuw beoordeeld en geconcludeerd dat de incidentie en/of de ernst van neurologische veranderingen mogelijk waren veroorzaakt door gelijktijdige expositie aan aceton en n-hexaan. US-EPA leidde in 2005 een nieuwe RfC af van 0,7 mg/m^3 op basis van een subchronische studie bij ratten met inhalatoire toediening gedurende 16 weken. Voor verminderde geleidingssnelheid in motorische zenuwcellen als maat voor perifere neuropathie werd door US-EPA is een $BMCL_{HEC}$ voor een effectgrootte 1 standaardafwijking van het gemiddelde in de controlegroep afgeleid van 215 mg/m^3 (NOAEC 1762 mg/m^3; LOAEC 4230 mg/m^3). Door het delen van deze $BMCL_{HEC}$ door een totale onzekerheidsfactor van 300 (subfactoren: intraspeciesvariatie 10, interspeciesvariatie 3, voor extrapolatie van semichronisch naar chronisch 3, beperkingen in de database 3) leidt dat tot een RfC van 700 µg/m^3 (US-EPA, 2005).

In de REACH-registratie is voor de stof een inhalatoire DNEL voor lange termijn-blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid voor systemische effecten van 17,6 mg/m³. Uitgangspunt voor de DNEL is de NOAEC van 1762 mg/m3 op basis van dezelfde studie die door de US-EPA is gebruikt voor het afleiden van een RfC (US-EPA 2005). In de stofbeoordeling wordt door de beoordelende lidstaat een inhalatoire DNEL voor lange termijn-blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid voor systemische effecten van 3 mg/m³ op basis van de IOEL (indicatieve grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling) van 72 mg/m^3 (assessmentfactoren: verschil ventilatie snelheid tussen werknemer en algemene bevolking 10/20, dagen per week 5/7, blootstellingsuren per dag 8/24, intraspecies 3,5/10). De waarde verkregen van humane biomonitoring studies ondersteunen het gebruiken van de IOEL als uitgangspunt voor het afleiden van de DNEL voor de algemene bevolking (BUAU, 2017).

De RfC van 700 µg/m3 van US-EPA wordt voorgesteld als $i\text{-}MTR_{lucht}$. De reden om deze waarde te nemen is wegens het gebruik in de afleiding van de BMC-methode. Het voordeel van de BMC-benadering ten opzichte van het gebruik van de NOAEL is dat deze methode alle data uit het gemodelleerde experiment gebruikt (dus niet

slechts één dosering zoals bij de NOAEL) en dat deze methode rekening houdt met de statistische betrouwbaarheid van de data door de BMC lower bound (BMCL) als kritische grens te hanteren.

Conclusie:
i-MTR_{lucht}: 700 µg/m^3
i-VR_{lucht}: 7 µg/m^3

Overzicht

In onderstaande tabel wordt per stof de afgeleide humane i-MTR_{lucht} en i-VR_{lucht} weergegeven.

Stof (Cas nr.)	(i-)MTR_{lucht} (µg/m^3)	(i-)VR_{lucht} (µg/m^3)
Methyl-t-butylether (MTBE; CAS nr. 1634-04-4)	2600	26
n-Hexaan (Cas nr. 110-54-3)	700	7

4 Literatuur

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 711701025.

BAUA (Bundesanstalt fur Arbeidsschutz und Arbeitsmedizin). 2017. Substance evaluation conclusion and evaluation report for n-Hexane. Beschikbaar via: https://echa.europa.eu/documents/10162/167cb34b-2110-c1e4-b50d-45f676bc5280

De Poorter, LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.

Dusseldorp A, Bruggen M van, Douwes J, Janssen PJCM, Kelfkens G. 2004. Gezondheidkundige advieswaarden binnenmilieu. RIVM Rapport 609021029.

ECHA. 2017. Substance evaluation decision for tert-butyl methyl ether (MTBE), CAS No 1634-04-4. Beschikbaar via: https://echa.europa.eu/documents/10162/75e34e2d-0232-9736-2522-aa8369e40604

Janssen P, Engelen J van. 1996. Voorlopige MTR-waarden voor n-hexaan. Interne notitie RIVM d.d. 26 October 1996.

Janssen P, Speijers G .2000. Afleiding van een voorlopige humaantoxicologische MTR voor n-hexaan (CAS-nr. 110-54-3) t.b.v. de berekening van een ad hoc humaan-EBVC. RIVM-intern advies TOXIS nr. 7081, d.d. 31-1-2000.

Swartjes FA, Baars AJ, Fleuren RHLJ, Otte PF. 2004. Risk limits for MTBE (Methyl tertiary-Butyl Ether) in soil, sediment, groundwater, surface water and for drinking water preparation. RIVM report nr. 711701039.

Tiesjema B , Baars AJ. 2009. Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. RIVM Rapport 711701092.

US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 1993. IRIS-file n-hexane.

US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2005. Toxicological review of n-hexane (Cas No. 110-54-3). In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). Beschikbaar via: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0486tr.pdf