



**RIVM-VSP advies 14417A00**

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

**Opdrachtgegevens**

Opdracht	Afleiden indicatieve humane MTR voor 8 stoffen: 1. 2-Nitrotolueen (88-72-2) 2. 1,2,3-Trichloropropaan (96-18-4) 3. Cyclohexaan (110-82-7) 4. Diisobutylftalaat (84-69-5) 5. Nitrobenzeen (98-95-3) 6. n-Propylbromide (106-94-5) 7. Di-ethylglycol (EGDEE; Cas No 629-14-1) 8. 2-Methyl-1,3-butadien (78-79-5)
Opdrachtgever	Frank Strijk (DCMR)
Projectnummer RIVM	M/260027/17/CC
Datum opdracht	21-02-2017
Datum rapportage	03-04-2017
Auteur(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP)
Datum toetsing	03-04-2017
Status	Definitief

**Inhoud**

1	Inleiding .....	3
2	Werkwijze .....	3
3	Resultaten en discussie .....	3
4	Conclusie .....	9

## 1 Inleiding

Voor het beoordelen van luchtverontreiniging in het kader van een tweetal vergunningprocedures verzoekt DCMR het RIVM-VSP om voor 8 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 2-Nitrotolueen (CAS nr. 88-72-2)

2-Nitrotolueen heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan genetische schade veroorzaken' (Muta. 1B), 'Kan kanker veroorzaken' (Carc 1B), 'Giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 2), 'Schadelijk bij inslikken' (Acute Tox. 4) en 'Kan mogelijk de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden' (Repr. 2).

Op basis van de classificatie Carc. 1B, Muta 1B is de stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

2-Nitrotolueen is beoordeeld door RIVM/CSR in 2001 (Baars en Janssen, 2001). De conclusie in deze beoordeling was dat de stof als een genotoxisch carcinogeen beschouwd moet worden. Op basis daarvan werd een orale MTR afgeleid door lineaire extrapolatie. Het resultaat was een orale MTR van 4,5 µg/kg lg/dag (=extra kankerrisico van 1:10<sup>4</sup> na levenslange blootstelling). Omdat geen bruikbare inhalatiegegevens beschikbaar waren, werd voor de inhalatoire MTR route-naar-route extrapolatie gebruikt. Dit resulteerde in een extra kankerrisico van 1:10<sup>4</sup> na levenslange blootstelling via inademing bij 16 µg/m<sup>3</sup>. Het afgeleide MTR<sub>lucht</sub> werd aangemerkt als een voorlopige waarde omdat het werd afgeleid via route-naar-route extrapolatie (Baars en Janssen 2001).

De enige recentere beoordeling is EU-RAR (2008). De EU-RAR concludeert dat 2-nitrotolueen een genotoxisch werkend carcinogeen is op basis van dezelfde genotoxiciteitsdata en orale carcinogeniteitsdata in proefdieren als gebruikt in Baars en Janssen (2001). Voor de inhalatoire route bevat de EU-RAR geen aanvullende studies die gebruikt zouden kunnen worden voor het afleiden van een MTR<sub>lucht</sub>.

Conclusie:

i-MTR<sub>lucht</sub>: 16 µg/m<sup>3</sup>

i-VR<sub>lucht</sub>: 0,16 µg/m<sup>3</sup>

### 3.2 1,2,3-Trichloropropaan (CAS nr. 96-18-4)

1,2,3-Trichloropropaan heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden' (Repr. 1B), 'Kan kanker veroorzaken' (Carc. 1B), 'Schadelijk bij inslikken' (Acute Tox. 4), 'Schadelijk bij contact met de huid' (Acute Tox. 4) en 'Schadelijk bij inademing' (Acute Tox. 4). Op basis van de classificatie Carc. 1B en Repr. 1B is deze stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

1,2,3-Trichloorpropan is een genotoxisch werkend carcinogeen (RIVM 1991; IARC 1995; US-EPA 2009).

Binnen REACH is een inhalatoire DMEL (derived minimum effect level) voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid door de registrant (inhalation general population DMEL = 0,7 µg/m<sup>3</sup>). Deze is gebaseerd op een orale carcinogeniteitsstudie. De afleidingswijze is niet gerapporteerd. Voor de stof zijn geen chronische inhalatiestudies beschikbaar.

US-EPA (2009) heeft een chronische grenswaarde voor lucht (RfC) afgeleid van 0,3 µg/m<sup>3</sup> op basis van een semichronische inhalatiestudie met als kritisch effect verhoogde incidentie van peribronchiale lymfoïde hyperplasie in de longen van mannelijke CD-ratten (POD BMCL (HEC) 0,90 mg/m<sup>3</sup>, totale UF 3000). Uit orale carcinogeniteitsstudies in rat en muis berekent US-EPA een orale Cancer Slope Factor (CSF) van 30 per mg/kg/dag. Gegevens over de carcinogeniteit van deze stof via de inademing zijn niet beschikbaar (US-EPA 2009).

Het inhalatoire risico op kanker kan via route-naar-route extrapolatie geschat worden. De orale CSF komt overeen met een extra kankerrisico van 1 op 10000 per leven (=MTR) bij 12 ng/m<sup>3</sup> (bij levenslange blootstelling via inademing) (berekening: 0,0001 ÷ 30 per mg/kg/dag x 70 kg ÷ 20 m<sup>3</sup>).

Conclusie:

i-MTR<sub>lucht</sub>: 12 ng/m<sup>3</sup>

i-VR<sub>lucht</sub>: 0,12 ng/m<sup>3</sup>

### **3.3 Cyclohexaan (CAS nr. 110-82-7)**

Cyclohexaan heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan dodelijk zijn als de stof bij inslikken in de luchtwegen terechtkomt' (Asp. Tox. 1), 'Zeer giftig voor in het water levende organismen' (Aquatic Acute 1), 'Zeer giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 1), 'Licht ontvlambare vloeistof en damp' (Flam. Liq. 2), 'Veroorzaakt huidirritatie' (Skin Irrit. 2), 'Kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken' (STOT SE 3).

Voor deze stof is er een fractiespecifieke Reference Concentration (RfC) van 18,4 mg/m<sup>3</sup> voor de C5-C8 alifatische koolwaterstoffen zoals aanwezig in minerale olie. Cyclohexaan valt onder deze fractie. Deze RfC is afgeleid in de beoordeling voor minerale olie in RIVM (Baars *et al.*, 2001).

US-EPA (2003) leidt voor cyclohexaan een RfC af van 6 mg/m<sup>3</sup> op basis van een 2-generatieproef in ratten met inhalatoire toediening. Voor verminderd pupgewicht is een BMCL<sub>1sd</sub> (HEC) afgeleid van 1822 mg/m<sup>3</sup> (NOAEL 6886 mg/m<sup>3</sup>, LOAEL 24101 mg/m<sup>3</sup>). Door het delen van de BMCL met een totale onzekerheidsfactor van 300 leidt dat tot een RfC van 6 mg/m<sup>3</sup> (US-EPA 2003). Deze stofspectifieke waarde heeft de voorkeur boven de mengselnorm voor de C5-C8 alifatische koolwaterstoffen afgeleid in Baars *et al.* (2001).

Conclusie:

i-MTR<sub>lucht</sub>: 6 mg/m<sup>3</sup>

i-VR<sub>lucht</sub>: 0,06 mg/m<sup>3</sup>

### **3.4 Diisobutylftalaat (CAS nr. 84-69-5)**

Diisobutylftalaat (DIBP) heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden' (Repr. 1B).

Op basis van een deze classificatie is de stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Daarnaast is deze stof in de REACH registraties geclassificeerd als 'Kan dodelijk zijn als de stof bij inslikken in de luchtwegen terechtkomt' (Asp. Tox. 1), 'Zeer giftig voor in het water levende organismen' (Aquatic Acute 1) en 'Zeer giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 1).

Het RIVM heeft deze stof niet eerder beoordeeld. In de REACH-registratie voor DIBP is een orale DNEL afgeleid van 210 µg/kg lg/dag en een inhalatoire DNEL voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking van 720 µg/m<sup>3</sup>. De afleidingswijze is niet gerapporteerd. In het restrictierapport uit 2016, opgesteld door ECHA is in samenwerking met Deense Environmental Protection Agency (Deense EPA) een DNEL<sub>internal dose</sub> afgeleid van 8,3 µg/kg lg/dag. Deze kan via route-naar-route extrapolatie worden omgerekend naar inhalatoire blootstelling. In het restrictierapport wordt uitgegaan van 100% absorptie na zowel orale als inhalatoire blootstelling. De op basis van de orale DNEL berekende inhalatoire DNEL is 30 µg/m<sup>3</sup> (afgeronde waarde) (8,3 µg/kg lg/dag × 70 kg lg ÷ 20 m<sup>3</sup> ademhaling volume).

Conclusie:

i-MTR<sub>lucht</sub>: 30 µg/m<sup>3</sup>  
i-VR<sub>lucht</sub>: 0,3 µg/m<sup>3</sup>

### **3.5 Nitrobenzeen (CAS nr. 98-95-3)**

Nitrobenzeen heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Verdacht van het veroorzaken van kanker' (Carc. 2), 'Kan de vruchtbaarheid schaden' (Repr. 1B), 'Giftig bij inslikken' (Acute Tox. 3), 'Giftig bij contact met de huid' (Actue Tox. 3), 'Giftig bij inademing' (Acute Tox. 3), 'Veroorzaakt schade aan organen bij langdurige of herhaalde blootstelling' (STOT RE 1)), en 'Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 3).

Op basis van de classificatie Repr. 1B is de stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Daarnaast is deze stof in de REACH registraties geclassificeerd (CLP) als 'Kan mogelijk de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden' (Repr. 1B) en bij de CLP notificaties als 'Giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 2), 'Kan mogelijk de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden' (Repr. 2) en 'Kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken' (STOT RE 3).

Voor nitrobenzeen heeft het RIVM in 2004 een i-MTR<sub>lucht</sub> afgeleid van 2,04x10<sup>-3</sup> µg/m<sup>3</sup>. Deze waarde is berekend uit de orale TDI met het model Humanex. Dit model wordt niet meer gebruikt door het RIVM en het i-MTR<sub>lucht</sub> van 2,04x10<sup>-3</sup> µg/m<sup>3</sup> is daarom als verouderd te beschouwen.

Voor nitrobenzeen zijn beoordelingen beschikbaar door EU-RAR (2007) en US-EPA (2009).

Het EU Risk Assessment report (EU RAR 2007) concludeert dat de stof mogelijk genotoxisch is. Nitrobenzeen was negatief in de meeste beschikbare genotoxiciteitstesten *in vivo* en *in vitro*. Onduidelijke resultaten zijn verkregen in enkele genotoxiciteitstesten waarbij de methode inadequaat of onvoldoende is beschreven. Het ontbreken van genotoxische effecten kan niet volledig worden uitgesloten op basis van deze testen, geeft de EU-RAR aan. Lange termijn blootstelling via de ademhaling leidt tot tumoren in verschillende organen. Tumoren in de lever en de nieren zijn het meest gevoelig en zijn gebruikt voor het afleiden van een dosis zonder tumor effect (LOAEL). In rattenstudies is het Lowest-Observed-Adverse-Effect Level (LOAEL) 25 ppm. Bij 5 ppm (25 mg/m<sup>3</sup>) zijn geen tumoren meer gevonden. Ondanks de mogelijke genotoxiciteit zoals naar voren komend uit de beschikbare genotoxiciteitsstudies (zie boven) concludeert de EU-RAR dat de tumoren waarschijnlijk via een niet-genotoxisch mechanisme ontstaan (EU-RAR 2007).

US-EPA (2009) heeft een chronische grenswaarde voor lucht (RfC) afgeleid van  $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  op basis van een chronische inhalatie studie met kritisch effect bronchial metaplasie van de longblaasjes en degeneratie van het reukepitheel (POD BMCL<sub>10-HEC</sub>  $0.26 \text{ mg}/\text{m}^3$  uit een chronische studie in muizen, UF 30). Op basis van inhalatoire carcinogenteitsstudies in de rat berekende US-EPA een inhalatoire unit risk van  $4 \times 10^{-5} [\mu\text{g}/\text{m}^3]^{-1}$ . US-EPA concludeert dat de beschikbare informatie wijst op een niet-mutagene mode of action (MOA) (US-EPA 2009).

Gezien de conclusie over de MOA door US-EPA (2009) is een drempelbenadering het meest geschikt voor deze stof. US-EPA (2009) heeft een RfC afgeleid van  $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Deze waarde kan gebruikt worden als  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ .

Conclusie:

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ :  $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$

$i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ :  $0,09 \mu\text{g}/\text{m}^3$

### 3.6 n-Propylbromide (106-94-5)

n-Propylbromide (= 1-broompropan) heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan de vruchtbaarheid of het ongeborn kind schaden' (Repr. 1B), 'Licht ontvlambare vloeistof en damp' (Flam. Liq. 2), 'Veroorzaakt ernstige oogirritatie' (Eye Irrit. 2), 'Kan schade aan organen veroorzaken bij langdurige of herhaalde blootstelling' (STOT RE 2), 'Veroorzaakt huidirritatie' (Skin Irrit. 2), 'Kan irritatie van de luchtwegen veroorzaken' (STOT SE 3) en 'Kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken' (STOT SE 3).

Op basis van de classificatie Repr. 1B is de stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Daarnaast is deze stof in de REACH registraties geclassificeerd als 'Verdacht van het veroorzaken van kanker' (Carc. 2) en 'Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 4).

Het RIVM heeft voor deze stof niet eerder een normafleiding uitgevoerd. In de REACH-registratie is door de registrant van de joint submission een DNEL voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid van  $10,06 \text{ mg}/\text{m}^3$  op basis van ontwikkelingstoxiciteit. De registrant leidde een  $T_{25}$  af van  $357 \text{ mg}/\text{m}^3$  voor de carcinogene werking. In de REACH-registratie door een individuele registrant is een DMEL voor werknemers afgeleid van  $0,029 \text{ mg}/\text{m}^3$  op basis van carcinogeniteit. De afleidingswijze voor de DNEL, de  $T_{25}$  en de DMEL is niet gerapporteerd.

De Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) heeft een inhalatoire MRL afgeleid voor chronische blootstelling via de inhalatie van  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$  (ATSDR, 2016). Deze MRL is gebaseerd op milde neurologische stoornis bij vrouwelijke werknemers (POD LOAEL<sub>CONV</sub>  $0,46 \text{ ppm}$ , UF 30). Dit eindpunt was gevoeliger dan reprotoxische effecten.

Op basis van resultaten van een NTP-bioassay uit 2011 heeft het Amerikaanse ACGIH deze stof een klassificatie toegewezen als "A3 – bewezen carcinogeen bij dieren; relevantie voor de mens onbekend" (ACGIH 2014a, 2014b). Het Department of Health and Human Services in de VS heeft deze stof geclassificeerd als "redelijkerwijs te verwachten carcinogeen voor de mens" (NTP 2014). De NTP concludeert dat de beschikbare informatie wijst op een genotoxische mode of action (MOA).

De IARC heeft de stof niet geëvalueerd voor carcinogeniteit (IARC, 2014). De US-EPA heeft in het kader van de Toxic Substances Control Act (TSCA) een concept beoordeling gepubliceerd (US-EPA, 2016). Met het oog op de waargenomen carcinogene werking wordt door US-EPA geconcludeerd dat een mutagene *mode of*

*action* waarschijnlijk is. US-EPA leidt een inhalatoire unit risk af  $7 \times 10^{-7} [\mu\text{g}/\text{m}^3]^{-1}$  (US-EPA, 2016). Deze unit risk is afgeleid voor blootstelling in de beroepssfeer. In de afleiding gebruikt de US-EPA een dagelijks ademvolume van  $9,6 \text{ m}^3$  (voor een 8-urige werkdag). Op basis van  $20 \text{ m}^3$  per dag (default algemene bevolking) resulteert dat in een tweemaal lagere unit risk van  $3,5 \times 10^{-7} [\mu\text{g}/\text{m}^3]^{-1}$  voor continue blootstelling (24 uur/dag). Op basis van deze unit risk is de i-MTR (extra kankerrisico 1 op 10000 per leven) gelijk zijn aan  $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Deze waarde is lager dan de uitkomst van de drempelafleiding door ATSDR ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). De laagste van beide waarden wordt gekozen als  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ .

Conclusie:

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ :  $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$   
 $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ :  $0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$

### **3.7 Di-Ethylglycol (EGDEE; Cas No. 629-14-1)**

Di-Ethylglycol heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden' (Repr. 1A), 'Licht ontvlambare vloeistof en damp' (Flam. Liq. 2) en 'Veroorzaakt ernstige oogirritatie' (Eye Irrit. 2). Op basis van de classificatie Repr. 1A is de stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

De stof staat op de kandidaatslijst van REACH SVHC wegens classificatie als Reprotoxisch 1A. Er is op dit moment geen REACH-registratie voor EGDEE, maar de stof is pre-geregistreerd en CLP-notificaties zijn ingediend. Dit zou erop wijzen dat de stof in beperkte hoeveelheden in de EU wordt gebruikt (ECHA, 2012).

De stof behoort tot een groep van glycolethers waarvan er verschillende zijn geïdentificeerd als SVHC en op de kandidaatslijst staan (ethyleenglycolmonoethylether (EGEE, Cas No. 110-80-5), ethyleenglycolmonomethylether (EGME, Cas. No. 109-86-4), 2-ethoxyethylacetaat (2-EEA, Cas No. 111-15-9), ethyleenglycoldimethylether (EGDME, Cas No. 110-71-4), bis(2-methoxyethyl)ether (DEGDME) (Cas No. 111-96-6) en triethyleenglycoldimethyl ether (TEGDME, Cas No. 112-49-2)) (ECHA, 2012).

Voor EGDEE is geen gezondheidkundige norm beschikbaar. Voor verwante glycolethers zijn binnen REACH door de registranten DNELs voor lange termijn blootstelling aan de algemene bevolking afgeleid gebaseerd op ontwikkelingstoxiciteit. Voor EGDME (Cas No. 110-71-4) is een DNEL afgeleid van  $1,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ , voor DEGDME (Cas No. 111-96-6) een DNEL van  $6,7 \text{ mg}/\text{m}^3$  en voor TEGDME (Cas No. 112-49-2) een DNEL van  $19,9 \text{ mg}/\text{m}^3$ . De afleidingswijze voor deze DNELs is niet gerapporteerd.

Bestaande beoordelingen gericht op het afleiden van een gezondheidkundige norm door erkende nationale of internationale organisaties ontbreken voor EGDEE. US EPA heeft in 1991 voor EGEE (Cas No. 110-80-5) en voor EGME (Cas. No. 109-86-4) RfCs afgeleid van respectievelijk  $0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$  (EGEE) op basis van verminderd gewicht van de testis bij een subchronische inhalatie studie bij konijnen (POD  $\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$   $68 \text{ mg}/\text{m}^3$ , UF 300) en  $0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$  (EGME) op basis van testeseffecten in een chronische inhalatiestudie bij konijnen en ratten van (POD  $\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$   $17 \text{ mg}/\text{m}^3$ , UF 1000). De WHO (2002) heeft voor DEGDME (Cas No. 111-96-6) een gezondheidkundige advieswaarde afgeleid van  $0,6 \text{ mg}/\text{m}^3$  gebaseerd op een ontwikkelingstoxiciteitsstudie in ratten van (POD LOAEL  $25 \text{ ppm}$  ( $140 \text{ mg}/\text{m}^3$ ), UF 200). De laagste van de beschikbare waarden voor verwante glycolethers wordt gekozen als  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  voor EGDEE.

Conclusie:

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ :  $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$   
 $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ :  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$

### 3.8 2-Methyl-1,3-butadien (78-79-5)

2-Methyl-1,3-butadien (= isopreen) heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) als 'Kan kanker veroorzaken' (Carc. 1B), 'Zeer licht ontvlambare vloeistof en damp' (Flam. Liq. 1), 'Verdacht van het veroorzaken van genetische schade' (Muta. 2) en 'Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 3). Daarnaast is deze stof in de REACH registraties geclassificeerd als 'Giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 2). Op basis van de classificatie Carc. 1B is de stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

In de REACH-registratie is een inhalatoire DNEL voor lange termijn blootstelling voor de algemene bevolking afgeleid van 8,4 mg/m<sup>3</sup>. Deze is gelijk aan de DNEL afgeleid voor lange termijn blootstelling voor werknemers. De afleidingswijze is niet gerapporteerd.

Deze stof is ingedeeld in IARC klasse 2B "mogelijk carcinogeen voor de mens" (IARC, 1999) op basis van voldoende bewijs in proefdieren. De stof is een genotoxisch carcinogeen maar heeft ook een endogene oorsprong (OECD, 2005).

Mensen produceren isopreen endogeen met een snelheid van 0,15 µmol/kg per uur, wat overeenkomt met 2-4 mg/kg per dag en met bloedconcentraties van 1,0 tot 4,8 µg/l (NTP, 2014). De stof speelt een rol in het cholesterolmetabolisme en is de belangrijkste endogene verbinding die wordt uitgeademd, goed voor maximaal 70% van uitgeademde koolwaterstoffen (NTP, 2014). Op basis van diverse onderzoeken bij menselijke vrijwilligers berekent de Duitse MAK Kommission een gemiddelde concentratie in uitademingslucht van 0,064 ppm (178 µg/m<sup>3</sup>) met een standaardafwijking van 0,049 ppm (137 µg/m<sup>3</sup>) (MAK 2009).

Het RIVM heeft isopreen niet eerder beoordeeld voor normafleiding. Ook andere erkende instanties die toxicologische normen afleiden voor de algemene bevolking zoals WHO, US-ATSDR of US-EPA hebben de stof niet beoordeeld. De Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ) heeft een kwantitatieve kankerrisicoschatting uitgevoerd op basis van de beschikbare proefiergegevens (Haney et al., 2015). Voor levertumoren in de muis als gevoeligste effect leidde de TCEQ een LEC<sub>10</sub> af van 80,24 ppm.<sup>1</sup> Op basis van deze LEC<sub>10</sub> is de i-MTR<sub>lucht</sub> (extra kankerrisico 1 op 10000 per leven) gelijk zijn aan 80 ppb (225 µg/m<sup>3</sup>) (afgeronde waarde). MAK (2009) berekent een AUC (oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve) voor de levenslange endogene vorming van isopreen door de mens van 3,6±2,8 mmol.h.L<sup>-1</sup>. Levenslange inademing van 225 µg/m<sup>3</sup> levert een extra AUC op van rond 0,6 mmol.h.L<sup>-1</sup> (berekening analoog aan MAK, 2009). De afleiding van de Duitse MAK-waarde is gebaseerd op de aanname dat de externe bijdrage aan de AUC tot aan de standaardafwijking van de endogene geproduceerde AUC nog acceptabel is (deze standaardafwijking is gelijk aan 2,8 mmol.h.L<sup>-1</sup>). De berekende bijdrage voor

---

<sup>1</sup> In hun unit risk afleiding corrigeerden Haney et al (2015) deze LEC<sub>10</sub> met een factor van 20 (leidend tot een gecorrigeerde LEC<sub>10</sub> van 1610 ppm). Een *dosimetric adjustment factor* van 2 is toegepast voor het verschil in bloed/lucht partitie-coëfficiënt tussen muis en mens. Deze waarde wijkt af van de door US-EPA aanbevolen factor 1. Een factor 10 werd toegepast voor verschil in relatieve niveaus in de lever van de veronderstelde voornaamste actieve metabooliet 1,2-3,4-diepoxy-2-methylbutaan op basis van PBPK modellering. Zoals MAK (2009) echter aangeeft is dit PBPK model niet gevalideerd voor rat en mens. In de i-MTR afleiding wordt daarom de correctiefactor van 20 en de op basis daarvan berekende unit risk niet overgenomen. De door Haney et al. (2015) berekende unit risk ( $2,2 \times 10^{-8}$  per µg/m<sup>3</sup>) wijkt ook onevenredig sterk (factor 1000 resp. 10000) af van de door US-EPA afgeleide unit risks voor de verwante stoffen 1,3-butadien en chloropreen, die eenzelfde carcinogene werking hebben dan isopreen (afgeleide unit risks van respectievelijk  $3,0 \times 10^{-5}$  en  $3,0 \times 10^{-4}$  per µg/m<sup>3</sup>). Dit terwijl de uit voor tumorfrequenties afgeleide LEC-waarden (10% effect) voor deze drie stoffen onderling maximaal een factor 140 verschillen (US-EPA 2002, 2010).



## RIVM-VSP advies 14417A00

levenslange inademing van  $225 \mu\text{g}/\text{m}^3$  van  $0,6 \text{ mmol}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$  ligt duidelijk onder deze grens.

Conclusie:

i-MTR<sub>lucht</sub>:  $225 \mu\text{g}/\text{m}^3$

i-VR<sub>lucht</sub>:  $2,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$

**Overzicht** In onderstaande tabel wordt per stof de afgeleide humane i-MTR<sub>lucht</sub> en i-VR<sub>lucht</sub> weergegeven.

Stof (Cas nr.)	i-MTR <sub>lucht</sub>	i-VR <sub>lucht</sub>
2-Nitrotolueen (88-72-2)	$16 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$0,16 \mu\text{g}/\text{m}^3$
1,2,3-Trichloropropaan (96-18-4)	$12 \text{ ng}/\text{m}^3$	$0,12 \text{ ng}/\text{m}^3$
Cyclohexaan (110-82-7)	$6 \text{ mg}/\text{m}^3$	$0,06 \text{ mg}/\text{m}^3$
Diisobutylftalaat (84-69-5)	$30 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Nitrobenzeen (98-95-3)	$9 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$0,09 \mu\text{g}/\text{m}^3$
n-Propylbromide (106-94-5)	$70 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Di-ethylglycol (EGDEE; Cas No 629-14-1)	$200 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$2 \mu\text{g}/\text{m}^3$
2-Methyl-1,3-butadien (78-79-5)	$225 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$2,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$

## 4 Literatuur

- ACGIH. 2014a. 1-Bromopropane. CAS number: 106-94-5. In: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- ACGIH. 2014b. 1-Bromopropane. In: 2014 TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2016. Toxicological Profile 1-BROMOPROPANE.
- Baars AJ en Janssen PJCM. Afleiding voorlopige humaan-toxicologische MTR t.b.v. afleiding voorlopige EBVC<sub>humaan</sub>. 2001. Bilthoven, Nederland.
- Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, van Apeldoorn ME, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Bilthoven, Nederland: RIVM Report 711701025.
- De Poorter, LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA (prepared in collaboration with the Danish Environmental Protection Agency). 2016. Proposal for a restriction of four phthalates (DEHP, BBP, DBP, DIBP). Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/b088340c-07bf-41b5-aed7-993166d79a85>. Geraadpleegd op 17 maart 2017.
- ECHA. 2012. Annex XV – Identification of 1,2-Diethoxyethane as SVHC. Submitted by Slovak Competent Authority (Centre for Chemical Substances and Preparations).
- EU RAR. 2007. Risk Assessment Report on NITROBENZENE (CAS No 98-95-3).
- EU-RAR. 2008. Risk Assessment Report on 2-NITROTOLUENE (CAS No 88-72-2).
- Haney, J.T., T. Phillips, R.L. Sielken, and C. Valdez-Flores. 2015. Development of an inhalation unit risk factor for isoprene. Regulatory Toxicology and Pharmacology 73: 712-725.
- IARC. 2014. Agents classified by the IARC monographs. Volumes 1–110. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Isoprene. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 71(3): 1015-25.

- IARC. 1995. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans – volume 63: Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. pp. 223-224.
- MAK (2009) Isopren (2-Methyl-1,3-butadien). MAK Value Documentation in German language, 2009].  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb7879d0046/pdf>  
(Geraadpleegd op 30-03-2017)
- NTP. 2014. 13th Report on carcinogens. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/bromopropane.pdf>.
- National Toxicology Program (NTP), 2014. Report on Carcinogens, thirteenth ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Research Triangle Park, NC.
- OECD. SIDS. 2005. Isoprene CAS No. 78-79-5. United Nations Environment Program (UNEP) Publications.
- RIVM. 1991. 1,2,3-Trichloorpropaanconcentratie in drinkwater. Brief van Dr. F. van Leeuwen (RIVM) and Dr. FJJ Brinkmann (kenmerk 1440/91 ACT Wo/vLe/aol).
- TCEQ. 2015. Guidelines to develop toxicity factors (RG-422). Texas Commission on Environmental quality, Office of executive director, Austin, Texas.
- US-EPA (2002) 1,3-Butadiene; CASRN 106-99-0. Chemical Assessment Summary- US-EPA Integrated Risk Information System (IRIS).  
[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0139\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0139_summary.pdf) (Geraadpleegd op 30-03-2017)
- US-EPA. 2003. Toxicological review of Cyclohexane (Cas No. 110-82-7). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- US-EPA. January 2009. Toxicological review of Nitrobenzene (Cas No. 98-95-3). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- US-EPA. September 2009. Toxicological review of 1,2,3-Trichloropropane (Cas No. 96-18-4). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- US-EPA (2010) Chloroprene; CASRN: 126-99-8. Chemical Assessment Summary- US-EPA Integrated Risk Information System (IRIS).  
[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/1021\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/1021_summary.pdf) (Geraadpleegd op 30-03-2017)
- US-EPA. 2016. TSCA Work Plan Chemical Risk Assessment. PEER REVIEW DRAFT. 1-Bromopropane: (n-Propyl Bromide) Spray Adhesives, Dry Cleaning, and Degreasing Uses (CASRN: 106-94-5). EPA Document# 740-R1-5001. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention.
- WHO. 2002. Concise International Chemical Assessment Document 41. DIETHYLENE GLYCOL DIMETHYL ETHER.
- WHO. 2003. Environmental health criteria; 230: Nitrobenzene.