



Advies 14898A01 - Indicatief MTR-lucht voor 1,2-ethaandiol

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/260101/20/CC
Stof	1,2-ethaandiol
Datum aanvraag	03-02-2020
Datum rapportage	A00: 14-05-2020 A01: 27-11-2020
Auteur(s)	L. Geraets (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	P. Janssen (RIVM-VSP); J. Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	06-04-2020, 06-05-2020; 14-05-2020
Versie	Wijziging ten opzichte van A00-versie: tekstuele wijzigingen, het i-MTR is niet veranderd
Status	DEFINITIEF Deze versie is getoetst volgens de interne RIVM procedure en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof	2
3.2	Toepassing van de stof.....	3
4	Toxicologische informatie.....	3
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	3
4.2	Evaluatie.....	8
5	Conclusie	10
6	Status van dit advies/disclaimer	10
	Referenties	11
	Bijlage 1. Afkortingen	14
	Bijlage 2. Rapportageformulier 1,2-ethaandiol.....	15

1 Inleiding

Voor het beoordelen van een emissie in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) en daarbij behorend Verwaarloosbaar Risiconiveau ($i\text{-VR}_{\text{lucht}}$) afgeleid voor de stof:

- 1,2-ethaandiol (CAS 107-21-1)

2 Werkwijze

De afleiding van het indicatieve MTR voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). Het indicatieve Verwaarloosbaar Risiconiveau ($i\text{-VR}$) is het $i\text{-MTR}/100$. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

De Henry-coëfficiënt van 1,2-ethaandiol is laag. Volgens de standaard werkwijze hoeft voor stoffen met een Henry-coëfficiënt $<0,06 \text{ Pa m}^3/\text{mol}$ geen $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ te worden afgeleid. Deze trigger is ontleend aan Jansma & Linders (1995), op basis van onderzoek naar de verdamping van bestrijdingsmiddelen van bespoten grond en blad. In de huidige situatie gaat het om directe industriële emissies naar lucht en heeft de aanvrager specifiek verzocht om een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}/i\text{-VR}_{\text{lucht}}$.

3 Informatie over de stof

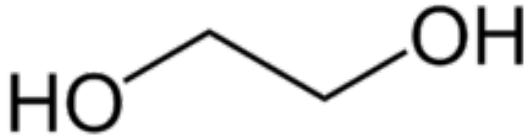
3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH-registratiedossier en de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	1,2-ethaandiol
IUPAC-naam	1,2-ethaandiol
Synoniemen	1,2-dihydroxyethaan; glycol; ethyleenglycol; 2-hydroxyethanol; mono-ethyleenglycol
CAS-nummer	107-21-1
Geharmoniseerde classificatie (humaan)	Acute Tox. 4 (H302) ¹

¹ Dit betreft een zogenoemde 'minimum classification', omdat de indeling volgens Richtlijn 67/548/EEG (DSD-wetgeving; voorloper van de CLP-wetgeving) niet rechtstreeks overeenkomt met de indeling in een gevarenklasse en -categorie volgens de huidige CLP-verordening.

Zelfclassificatie in C&L inventaris (humaan)	Acute Tox. 4 (H302); Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H336), Muta. 1B (H340), Repr. 1B (H360), STOT SE 1 (H370), STOT RE 2 (H372), STOT RE 2 (H373)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	potentiele ZZS
Molecuulformule	C ₂ H ₆ O ₂
Smiles	C(O)CO
Structuurformule	

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	62,1		Chemiekaart
Oplosbaarheid in water [mg/L]	volledig	20 °C	ECHA (2020)
Dampspanning [Pa]	12,3	25 °C	ECHA (2020)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,006808	experimenteel	RIVM (2005)
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	-1,36	25 °C	ECHA (2020)

1,2-Ethaandiol is geen vluchtige stof. Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieuc compartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht, is die verdeling 5% in de lucht, 19% in water en 76% in bodem.

3.2 Toepassing van de stof

1,2-Ethaandiol kent een brede toepassing vanwege zijn unieke fysisch-chemische eigenschappen. 1,2-Ethaandiol lost goed op in water, is mengbaar met alcohol en aceton, is hygroscopisch en verlaagt het vriespunt van water. 1,2-Ethaandiol wordt onder andere gebruikt als antivriesmiddel en bij de productie van polyester vezels (ATSDR, 2010).

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof door erkende nationale en internationale instanties samengevat. Onder de tabel volgt een korte beschrijving van de beschikbare toxiciteitsdata voor deze stof. De tekst in paragraaf 4.1.1 geeft aan hoe de beschikbare inhalatoire normen zijn afgeleid (deze zijn

het belangrijkste voor de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ -afleiding), en in paragraaf 4.1.2 is een summier beschrijving van de relevante orale normafleidingen te vinden. Ook worden hier enkele relevante studies (die bij de uiteindelijke evaluatie (paragraaf 4.2) gebruikt worden) wat meer in detail beschreven.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van 1,2-ethaandiol. Voor afkortingen: zie Bijlage 1.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (1995)	TDI: 0,4 mg/kg lg/dag (oraal)	Betreft som van ethyleenglycol (=1,2-ethaandiol) en di-ethyleenglycol
WHO (2002)	Geen inhalatoire norm afleidbaar, oraal: TDI 0,05 mg/kg lg/dag	
Health Canada (2007)	Inhalatoire TC: 7,79 mg/m ³	Betreft norm voor kortdurende blootstelling
Health Canada (2007)	Oraal TI: 1,2 mg/kg lg/dag	Betreft norm voor langdurige blootstelling
OECD (2007)	Geen waarde afgeleid	
OEHHA (2008)	chronische inhalatienorm (chronic REL): 400 µg/m ³	Afgeleid op basis van kortdurende humane inhalatiestudie
ATSDR (2010)	Geen chronische en intermediate inhalatoire MRL afleidbaar, MRL _{inhalatie, acuut} : 2 mg/m ³	
ATSDR (2010)	Geen chronische orale MRL afgeleid, Intermediate MRL _{oraal} : 0,8 mg/kg lg/dag, Acute MRL _{oraal} : 0,8 mg/kg lg/dag	
Snellings et al. (2013)	RfD: 15 mg/kg lg/dag	Beoordeling door consultancy bureau in opdracht van industrie
ECHA (2020)	DNEL _{inhalatoir} : 7 mg/m ³ (lange-termijn; lokale effecten; algemene bevolking)	Deze DNEL is voorgesteld door de registrant; de kwaliteit is niet door een wetenschappelijk comité beoordeeld.

De toxiciteit van 1,2-ethaandiol is uitgebreid onderzocht en geëvalueerd. De dataset voor deze stof bevat vooral orale proefdierstudies. Dit betreft acute, subacute, subchronische en chronische studies in zowel rat als muis. Daarnaast is zowel de reproductietoxiciteit als de ontwikkelingstoxiciteit na orale blootstelling onderzocht voor deze stof.

Voor de inhalatieroute is een subacute humane studie beschikbaar, een subchronische proefdierstudie en ontwikkelingstoxiciteitsstudies in rat en muis. Ook de mogelijke huid- en oogirritatie, de respiratoire en huidsensibilisatie en mutageniteit is onderzocht.

Via de orale route wordt 1,2-ethaandiol opgenomen in het lichaam. Op basis van de humane data kan de absorptie echter niet gekwantificeerd worden. Dierstudies laten zien dat 1,2-ethaandiol snel en vrijwel volledig oraal opgenomen wordt. 1,2-Ethaandiol wordt in het lichaam gemetaboliseerd en kan uiteindelijk omgezet worden naar onder andere oxaalzuur, dat via de urine uitgescheiden wordt. Te veel oxaalzuur kan leiden tot vorming van calciumoxalaatkristallen. Deze kunnen nierschade veroorzaken.

Er is beperkte informatie beschikbaar ten aanzien van absorptie via inhalatie. De informatie die er is, lijkt er op te wijzen dat 1,2-ethaandiol opgenomen wordt via de luchtwegen. Kwantitatieve informatie over de mate van absorptie na inhalatieblootstelling is niet beschikbaar.

Er is beperkte informatie beschikbaar ten aanzien van absorptie via de huid in de mens. *In vivo* dierstudies laten een onvolledige dermale absorptie van 1,2-ethaandiol zien.

1,2-Ethaandiol is getest voor genotoxiciteit in *in vivo* dierstudies en *in vitro* studies. Resultaten van deze studies waren negatief (geen genotoxische werking). 1,2-Ethaandiol is niet geëvalueerd door IARC. Bij chronische orale blootstelling in rat en muis ontstonden geen tumoren (zie ook 4.1.2).

4.1.1 Inhalatoire route

Voor de inhalatoire route heeft het RIVM in het verleden geen norm afgeleid. Voor deze route zijn er de acute normen zoals afgeleid door ATSDR (2010) en Health Canada (2007); de enige chronische waarde is die van OEHHA (2008).

ATSDR

ATSDR (2010) heeft een 'Minimum Risk Level (MRL) for acute-duration inhalation exposure' afgeleid van 2 mg/m³, die geldt voor een kortdurende inhalatieblootstelling (tot 14 dagen) voor de algemene bevolking. Deze is gebaseerd op een NOAEC van 23 mg/m³ voor irritatie van de luchtwegen uit een humane studie (Wills et al., 1974).

In deze studie werden personen (n=20) gedurende 30 dagen via inhalatie blootgesteld aan concentraties rond 30 mg/m³ in een gemeubileerde ruimte waar ze 20-22 uur per dag doorbrachten. Gemeten concentraties 1,2-ethaandiol op verschillende plekken in de ruimte varieerden van 0,8 tot 67 mg/m³. De gemiddelde concentraties gemeten over 7-daagse intervallen waren 29, 17, 23, 49 en 31 mg/m³ (laatste interval betrof 2 dagen), met een overall gemiddelde van 30 mg/m³ gedurende de totale blootstellingsperiode van 30 dagen. Er waren tijdens het experiment geen aanwijzingen voor niereffecten of andere systemische effecten, op basis van urine-analyse, hematologie,

klinisch-chemische analyse van het bloed en neurologische gedragsevaluaties. Sommige individuen ervaarden lichte irritatie van de keel, hoofdpijn en rugpijn.

Tijdens het tweede deel van de studie werd op enkele dagen de concentratie 1,2-ethaandiol kortdurend verhoogd tot maximaal 308 mg/m³. De kortdurende piekblootstellingen resulteerden in (pijnlijke) irritatie van de luchtwegen. Concentraties van 188 mg/m³, 244 mg/m³ en 308 mg/m³ werden slechts getolereerd gedurende respectievelijk 15 minuten, 2 minuten en 1-2 ademteugen.

ATSDR baseert zijn NOAEC op de gemiddelde concentratie over de eerste 2 meetperiodes. In de afleiding werd een onzekerheidsfactor van 10 (intraspecies) toegepast. ATSDR heeft de NOAEC niet gecorrigeerd voor niet-continue blootstelling/dag (20 uur versus 24 uur), omdat het kritische effect afhangt van de concentratie en niet van de blootstellingsduur.

Door ATSDR is géén MRL voor intermediate en langdurige inhalatie blootstelling afgeleid. ATSDR stelt dat de humane data onvoldoende informatie geven ten aanzien van de mogelijke niereffecten en andere systemische toxiciteit bij blootstellingen langer dan 30 dagen. Alhoewel er bij een dierstudie wel een inhalatieblootstelling tot 90 dagen toegepast is, wordt gesteld dat deze studie beperkingen heeft qua opzet, vanwege onder andere een klein aantal dieren, geen urine-analyse (relevant i.v.m. niertoxiciteit) en een mogelijk verstrend effect door gelijktijdige orale blootstelling. ATSDR merkt ten aanzien van chronische effecten op dat er een epidemiologische studie beschikbaar is die geen associatie aantoonde tussen 1,2-ethaandiol blootstelling en het ontstaan van nierkanker. Echter, deze studie wordt als onvoldoende basis voor een MRL afleiding beschouwd, onder andere omdat er geen niet-kanker eindpunten geëvalueerd zijn en de blootstelling onvoldoende in kaart gebracht is.

Health Canada

Health Canada (2007) heeft een 'Tolerable Concentration' (TC) van 7,79 mg/m³ afgeleid in een update van een eerdere beoordeling uit 2000. Deze is gebaseerd op een NOAEC van 779 mg/m³ voor ontwikkelingstoxiciteit in een prenatale ontwikkelingstoxiciteitstudie in muizen (Tyl, 1988; Tyl et al., 1995a). In deze studie werden CD-1 muizen gedurende dag 6-15 van de dracht 6 uur/dag blootgesteld aan 0, 360, 779 en 2505 mg/m³ 1,2-ethaandiol (gemeten concentraties) via 'nose-only' inhalatie. De kritische effecten waren een verlaagd foetaal lichaamsgewicht per nest en verhoogde incidentie van samengesmolten ribben en skeletvariaties. Bij de afleiding is een totale assessmentfactor van 100 toegepast (interspecies: 10, intraspecies: 10). Health Canada (2007) beschouwt deze norm als geschikt voor kortdurende blootstellingen.

OEHHA

OEHHA (2008) heeft een '*chronic inhalation reference exposure level*' (REL) afgeleid. Deze is gebaseerd op respiratoire irritatie in de hierboven genoemde kortdurende humane studie van Wills et al. (1974). OEHHA bepaalde de NOAEC op 20 ppm (49 mg/m³), op basis van de

hoogste gemiddelde concentratie gemeten over 7-daagse intervallen. Dit is hoger dan de NOAEC van ATSDR, die de gemiddelde concentratie over de eerste 2 intervallen gebruikte (zie boven). In de afleiding werd eerst de NOAEC van 49 mg/m³ omgerekend naar een NOAEC_{HEC} (*human equivalent concentration*) van 41 mg/m³, door te corrigeren voor het verschil in blootstellingsduur per dag ($\times 20/24$). Toepassen van een totale onzekerheidsfactor van 100 (blootstellingsduur: 10, intraspecies: 10) resulteerde in een REL van 400 µg/m³. Opgemerkt wordt dat respiratoire irritatie beschouwd kan worden als een concentratie-afhankelijk effect, waardoor correctie voor het verschil in blootstellingsduur/dag (20 uur versus 24 uur) in dit geval discutabel is.

REACH

In het REACH registratiedossier (ECHA, 2020) is een *Derived No Effect Level* (DNEL) van 7 mg/m³ gepresenteerd voor langdurige blootstelling voor de algemene bevolking. Deze waarde is afgeleid door de registrant op basis van een NOAEC van 67 mg/m³ uit de hierboven besproken humane studie van Wills et al. (1974) met een intraspecies assessment factor van 10. De NOAEC lijkt te zijn gebaseerd op de hoogste gemeten concentratie in de studie.

Overige inhalatiestudies

Naast de 'nose-only' muizenstudie die is gebruikt door Health Canada (2007), zijn er nog prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudies beschikbaar met 'whole body' inhalatie blootstelling van muizen en ratten aan 1,2-ethaandiol (Tyl, 1988; Tyl et al., 1995b). In de muizenstudie werden CD-1 muizen via 'whole body' inhalatie 6 uur/dag gedurende dag 6-15 van de dracht blootgesteld aan 0, 119, 888, 2090 mg/m³ 1,2-ethaandiol (gemeten concentraties). De NOAEC uit deze studie is 119 mg/m³, gebaseerd op effecten op het aantal implantaties, gewicht van de pups, incidentie van externe, viscerale malformaties en skeletmalformaties bij 888 en 2090 mg/m³. De NOAEC voor ratten uit een soortgelijke 'whole body' studie was ook 119 mg/m³, gebaseerd op vertraagde ossificatie bij 888 en 2090 mg/m³. ATSDR merkt op dat de resultaten van deze 'whole body' ontwikkelingstoxiciteitsstudies mogelijk zijn verstoord door gelijktijdige orale blootstelling via het oplicken van 1,2-ethaandiol op de vacht. Daarnaast stellen zij dat stress mogelijk een versturende factor kan zijn geweest voor de 'nose-only' inhalatiestudie in muizen. ATSDR concludeert dat, bij elkaar genomen, deze inhalatiestudies een conservatieve schatting van de inhalatoire NOAEC verschaffen. De inhalatiestudies laten zien dat inhalatoire blootstelling aan 1,2-ethaandiol in een concentratie van 150 mg/m³ ('target' concentratie; gemeten 119 mg/m³) niet gerelateerd is aan ontwikkelingstoxiciteit in muizen en ratten.

4.1.2 *Orale route*

Het RIVM heeft in 1995 een Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) van 0,4 mg/kg lg/dag afgeleid voor orale blootstelling aan 1,2-ethaandiol. Latere beoordelingen voor de orale route zijn te vinden in WHO (2002), Health Canada (2007), ATSDR (2010) en Snellings et al. (2013).

De RIVM-TDI van 0,4 mg/kg lg/d uit 1995 is gebaseerd op een NOAEL van 40 mg/kg lg/dag voor niertoxiciteit in een 2-jaars rattenstudie van

DePass et al. (1986). In de afleiding werd een totale onzekerheidsfactor van 100 meegenomen. Qua structuur en toxische werking zijn 1,2-ethaandiol (ethyleenglycol) en di-ethyleenglycol (de dimeer van 1,2-ethaandiol) sterk gerelateerd en voor beide stoffen wordt een verhoogde excretie van oxalaat in de urine als gevoeligste parameter beschouwd. Daarom is destijds voorgesteld om de TDI toe te passen op de som van ethyleenglycol (1,2-ethaandiol) en di-ethyleenglycol.

Nadien is discussie ontstaan over de studie van DePass et al. (1986), zowel wat betreft de doseringskeuze, de gevoeligheid van de gebruikte rattenstam voor de typische nierlesies (oxalaat-nefrose) en de gebruikte scoring van de nierlesies (WHO 2002; Health Canada 2000; ATSDR 2010). Op alle drie punten werden tekortkomingen gesignaleerd. Een nadien uitgevoerde 1-jaars orale rattenstudie gebruikte Wistar-ratten (ACC, 2005; Wilson, 2005; Corley et al., 2008). Deze rattenstam blijkt uit aanvullend onderzoek gevoeliger voor de inductie van niereffecten door 1,2-ethaandiol. In deze studie werden Wistar-ratten gedurende 12 maanden via het voer blootgesteld aan 1,2-ethaandiol in doseringen van 0, 50, 150, 300 en 400 mg/kg lg/dag. Voor deze studie kon een NOAEL van 150 mg/kg lg/dag afgeleid worden, gebaseerd op kristal nefropathie als kritisch effect. Health Canada (2007) heeft Benchmark Dose-modellering (BMD) toegepast op deze studie en berekende een BMD₀₅ van 120 mg/kg lg/dag en een BMDL₀₅ van 82 mg/kg lg/dag. De BMD₀₅ is de dosis die 5% toename in effect veroorzaakt, de BMDL₀₅ is de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval rond de BMD₀₅.

Naast niertoxiciteit, is ook ontwikkelingstoxiciteit meegenomen als basis voor een kortdurende norm voor orale blootstelling. ATSDR baseert de kortdurende norm op een orale prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie waarbij CD-1 muizen gedurende dag 6-15 van de dracht blootgesteld werden aan 0, 50, 150, 500 en 1500 mg/kg lg/dag via orale gavage (Neeper-Bradley et al., 1995; Tyl, 1989). Bij een dosering van 500 mg/kg lg/dag was er een verhoogde incidentie van malformaties (totaal) en extra rib 14 (bilateraal). De hierbij behorende BMDL₁₀ was 76 mg/kg lg/dag. In de afleiding werd een onzekerheidsfactor van 100 toegepast (interspecies: 10, intraspecies: 10).

4.2 Evaluatie

De Henry-coëfficiënt van 1,2-ethaandiol is $<0,06 \text{ Pa m}^3/\text{mol}$. Volgens de standaard werkwijze in De Poorter et al. (RIVM-rapport 2015-0057) hoeft voor deze stoffen geen humane limietwaarde voor inhalatieblootstelling te worden afgeleid gezien hun lage vluchtigheid (conform stroomschema 1 in bijlage 2). Gezien de specifieke vraag wordt voor 1,2-ethaandiol toch een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}/i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ afgeleid.

Op basis van de in paragraaf 4.1 beschreven (inter)nationale beoordelingen zijn er voor 1,2-ethaandiol drie eindpunten relevant voor de afleiding van een humane limietwaarde voor inhalatie:

- irritatie van de luchtwegen
- niertoxiciteit
- ontwikkelingstoxiciteit

Om in te schatten welk eindpunt bepalend is voor de uiteindelijke $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$, zal voor deze drie eindpunten een afleiding gepresenteerd worden in respectievelijk paragraaf 4.2.1, 4.2.2 en 4.2.3. Hierbij wordt per eindpunt bepaald welke waarde (*Point of Departure*, PoD) het meest geschikt is. Een samenvatting van de evaluatie is te vinden in paragraaf 4.2.4.

4.2.1 *Irritatie van de luchtwegen*

Voor dit eindpunt is de studie van Wills et al. (1974) beschikbaar. Deze studie is in paragraaf 4.1.1 kort samengevat. De meest geschikte PoD is de NOAEC van 30 mg/m^3 , gebaseerd op de overall gemiddelde concentratie gedurende de blootstellingsperiode van 30 dagen. Gezien de wisselende concentraties in de studie is dit beste maat voor de blootstelling over de 30-daagse studieduur. Voor deze inhalatoire humane NOAEC gelden de volgende assessmentfactoren: intraspecies: 10, blootstellingsduur subacuut-chronisch: 6. Omdat het een humane studie is, vervalt de interspecies factor en zoals eerder aangegeven hoeft er geen correctie voor de beperkte dagelijkse blootstellingsduur te worden toegepast. Met een totale assessmentfactor van 60, wordt de $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ $0,5 \text{ mg/m}^3$.

4.2.2 *Niertoxiciteit*

Voor dit eindpunt zijn geen adequate inhalatiestudies beschikbaar. Voor wat betreft orale studies is in paragraaf 4.1.2 beschreven dat er discussie geweest is over welke studie het meest geschikt is voor normafleiding voor dit eindpunt. Voor de afleiding van een $i\text{-HL}$ voor dit eindpunt wordt gebruik gemaakt van de 1-jaar orale rattenstudie met Wistar ratten (studie gerapporteerd door ACC, 2005; Wilson, 2005; Corley et al., 2008). Opgemerkt wordt dat op dit punt dus afgeweken wordt van de eerdere beoordeling door het RIVM (1995), waarin de studie van DePass et al. (1986) is gebruikt. Indien beschikbaar, heeft een BMDL de voorkeur en daarom wordt gekozen voor de BMDL_{05} van 82 mg/kg lg/dag van Health Canada (2007).

De geselecteerde orale BMDL_{05} van 82 mg/kg lg/dag kan via route-to-route extrapolatie worden omgerekend naar een inhalatoire BMDL_{05} van 36 mg/m^3 voor de rat, uitgaande van de default absorptie ratio van 2 voor oraal-inhalatoir en een ademvolume voor de rat (uitgaande van 24 uur blootstelling) van $1,15 \text{ m}^3/\text{kg lg}$ ($82 \text{ mg/kg lg/dag} \div 1,15 \text{ m}^3/\text{kg lg} \div 2$). Op basis van deze omgerekende inhalatoire BMDL_{05} voor de rat is de $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ $0,7 \text{ mg/m}^3$ (assessmentfactoren: interspecies: 2,5; intraspecies: 10; blootstellingsduur 2).

4.2.3 *Ontwikkelingstoxiciteit*

Anders dan voor niertoxiciteit zijn voor dit eindpunt wel inhalatoire PoD's beschreven, namelijk door Health Canada (2007) en ATSDR (2010). Het gaat om studies in ratten (1 studie) en muizen (2 studies) zoals beschreven in paragraaf 4.1.1. Deze studies zijn in principe het meest geschikt voor de afleiding van de $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$. De inhalatiestudies laten zien dat er bij een blootstelling van 119 mg/m^3 gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week, dag 6-15 van de dracht geen effect is op de ontwikkeling.

Op basis van deze overall NOAEC van 119 mg/m³ wordt de i-HL_{inhalatie} berekend als 4,8 mg/m³ (assessmentfactoren: interspecies: 2,5; intraspecies: 10). Conform eerdere beoordeling van het *Committee for Risk Assessment* (RAC) van ECHA, is er bij ontwikkelingstoxiciteit geen correctie nodig voor dagelijkse blootstellingsduur of overall blootstellingsduur.

Echter, zoals ook door ATSDR opgemerkt, hadden de inhalatiestudies enkele tekortkomingen of versturende factoren. Daarom is ook een i-HL_{inhalatie} voor ontwikkelingstoxiciteit afgeleid op basis van de orale data. ATSDR heeft een orale BMDL₁₀ afgeleid van 76 mg/kg lg/dag, gebaseerd op de muizenstudie van Neeper-Bradley et al. (1995) en Tyl (1989). Deze orale BMDL₁₀ van 76 mg/kg lg/dag kan via route-to-route extrapolatie worden omgerekend naar een inhalatoire BMDL₁₀ voor de muis van 19 mg/m³, uitgaande van de default absorptie ratio van 2 voor oraal-inhalatoir en een ademvolume voor de muis (uitgaande van 24 uur blootstelling van 2 m³/kg lg (76 mg/kg lg/dag ÷ 2 m³/kg lg ÷ 2)). Op basis van deze omgerekende inhalatoire BMDL₀₅ voor muis wordt een i-HL_{inhalatie} berekend van 0,8 mg/m³ (assessmentfactoren: interspecies: 2,5; intraspecies: 10; géén correctie voor overall blootstellingsduur). Voor het eindpunt ontwikkelingstoxiciteit is deze i-HL van 0,8 mg/m³ de laagste waarde.

4.2.4 *Samenvatting*

Zoals in voorgaande paragrafen beschreven resulteert de evaluatie van de eindpunten irritatie van de luchtwegen, niertoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit in een i-HL_{inhalatie} van respectievelijk 0,5, 0,7 en 0,8 mg/m³. Het verschil tussen deze waarden is minimaal. De laagste van deze drie waarden, te weten 0,5 mg/m³ (500 µg/m³), gebaseerd op irritatie van de luchtwegen, wordt gekozen als i-MTR_{lucht} voor 1,2-ethaandiol.

5 Conclusie

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

Stof (Cas nr.)	i-MTR _{lucht}	i-VR _{lucht}
1,2-ethaandiol (107-21-1)	500 µg/m ³	5 µg/m ³

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 achteraf getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat besluit over vaststelling van normen.

Referenties

- ACC (American Chemistry Council) (2005). Ethylene glycol: 12-month dietary toxicity study in Wistar rats. Study ID: 031079. [*related to Wilson et al., 2005; Corley et al., 2008*]
- ATSDR (2010). Toxicological profile for ethylene glycol. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). November 2010
- Chemiekaart. 1,2-ethaandiol. 34ste editie 2019.
- Corley RA, Wilson DM, Hard GC, et al. (2008). Dosimetry considerations in the enhanced sensitivity of male Wistar rats to chronic ethylene glycol-induced nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 228:165-178. [*related to ACC, 2005; Wilson et al., 2005*]
- DePass LR, Garman RH, Woodside MD, Giddens WE, Maronpot RR, Weil CS (1986). Chronic toxicity and oncogenicity studies of ethylene glycol in rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7:547-565.
- ECHA (2020). REACH registratiedossier 1,2-ethaandiol. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Last modified 9 March 2020. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15973/4/7>, geraadpleegd 11-03-2020
- Health Canada (2007). Priority substances list assessment report. Follow-up to the state of science report, 2000. Ethylene Glycol. Environment Canada. Health Canada. December 2007.
- Jansma JW, Linders JBHJ. 1995. Volatilization of pesticides from soil and plants after spraying. Bilthoven: RIVM. Report nr. 679102030.
- Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, et al. (1995). Determination of a no-observed-effect level for developmental toxicity of ethylene glycol administered by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 27(1):121-130.
- OECD (2007). SIDS dossier on the HPV chemical ethylene glycol. CAS 107-21-1. Sponsor Country: Canada. Date of submission to OECD: January 23, 2004. Revised Submission: January 26, 2007. OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM 18 (20-23 April 2004).
- OEHHA (2008). Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D.3. Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd3final.pdf>
- RIVM (1995). Human-Toxicological Criteria for Serious Soil Contamination: Compounds evaluated in 1993 & 1994. P.J.C.M. Janssen, M.E. van Apeldoorn, J.E.M. van Koten-Vermeulen & W.C.

Mennes. Rapport 715810009. RIVM, Bilthoven, Nederland.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/715810009.pdf>

RIVM (2005). Environmental Risk Limits for alcohols, glycols, and some other relatively soluble and/or volatile compounds. 1. Ecotoxicological evaluation. E.M.J. Verbruggen, T.P. Traas, R.H.L.J. Fleuren, S. Ciarelli, R. Posthumus, J.H. Vos, J.W.A. Scheepmaker, P.L.A. van Vlaardingen. Rapport 601501016. RIVM, Bilthoven, Nederland.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601501016.pdf>

RIVM (2015). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. Rapport 2015-0057. RIVM, Bilthoven, Nederland.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0057.pdf>

Snellings W.M., Corley R.A., McMartin K.E., Kirman C.R., Bobst S.M. (2017). Oral Reference Dose for ethylene glycol based on oxalate crystal-induced renal tubule degeneration as the critical effect. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 65 (2013) 229–241.

Tyl RW (1988). Ethylene glycol: Developmental toxicity evaluation of the aerosol in CD-1 mice by nose-only or whole-body exposure. Bushy Run Research Center, Union Carbide Corp., Report No. 50-121.

Tyl RW (1989). Developmental toxicity evaluation of ethylene glycol administered by gavage to CD-1 mice: Determination of a "no-observed-effect-level" (NOEL). Bushy Run Research Center, CMA Project Report 51-591.

Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, et al. (1995a). Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol aerosol in Cd-1 mice by nose-only exposure. *Fundam Appl Toxicol* 27:49-62.

Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, et al. (1995b). Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol aerosol in the CD rat and CD-1 mouse by whole-body exposure. *Fundam Appl Toxicol* 24:57-75.

US EPA (1987). Integrated Risk Information System (IRIS). Chemical Assessment Summary. Ethylene Glycol; CASRN 107-21-1. U.S. Environmental Protection Agency. National Center for Environmental Assessment.

WHO (2002). Concise International Chemical Assessment Document 45. Ethylene glycol: human health aspects. World Health Organization (WHO), Geneva.
<https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad45.pdf>

Wills JH, Coulston F, Harris ES, et al. (1974). Inhalation of aerosolized ethylene glycol by man. *Clin Toxicol* 7(5):463-476.

Wilson DT, Dryzga MD, Bartels MJ, and Stebbins KE. Ethylene glycol: 12-month dietary toxicity study in Wistar Han Rats. Laboratory Project

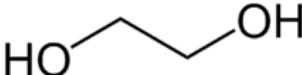
Study ID 031079. Toxicology & Environmental Research and Consulting,
The Dow Chemical Company, Midland, MI. June 8, 2005. [*related to
ACC, 2005; Corley et al., 2008*]

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
BMD(L) _x	(Ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van) de benchmark dose (BMD) die gerelateerd is aan een x% toename in effect ten op zichte van de achtergrond
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
IARC	International Agency for Research on Cancer
MRL	Minimum Risk Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
PoD	Point of Departure
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
REL	Reference Exposure Level
RfD	Reference Dose, gebruikt door US EPA, vergelijkbaar met een TDI
TC	Tolerable Concentration
TDI	Tolerable daily intake (toelaatbare dagelijkse inname)
TI	Tolerable intake (toelaatbare inname)
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Rapportageformulier 1,2-ethaandiol

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	1,2-ethaandiol
IUPAC-naam	1,2-ethaandiol
Synoniemen	1,2-dihydroxyethaan; glycol; ethyleenglycol; 2-hydroxyethanol; mono-ethyleenglycol
CAS-nummer	107-21-1
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 4 * (H302)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 4 (H302); Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H336), Muta. 1B (H340), Repr. 1B (H360), STOT SE 1 (H370), STOT RE 2 (H372), STOT RE 2 (H373)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	pZZS
Molecuulformule	C ₂ H ₆ O ₂
Smiles	C(O)CO
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	62,1		Chemiekaart
Oplosbaarheid in water [mg/L]	volledig	20 °C	ECHA (2020)
Dampspanning [Pa]	12,3	25 °C	ECHA (2020)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,006808	experimenteel	RIVM (2005)
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	-1,36	25 °C	ECHA (2020)

3. TOXICITEIT

3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL_{inhalatoir}

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

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m ³ /mol of is stof een zout?	Ja → geen i-HL _{lucht} nodig, maar wordt wel om verzocht
	Evaluatie carcinogeniteit	

2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → 5
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	
4	Is het orale en/of inhalatoire 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico te bepalen?	
	Humane toxiciteit	
5	Is er een bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Ja (alleen TDI, geen TCA) → maar gezien de discussie worden ook andere bestaande normen bekeken → 6
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Ja → maar deze kunnen gezien de discussie niet zomaar overgenomen worden en worden de onderliggende toxiciteitsdata van deze bestaande normen geëvalueerd → 7
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	Ja → 8
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL _{lucht} op?	Ja → Afleiding volgens schema 2
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL	zelf afgeleide potentiële i-HL, zie schema 2

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → AF ₁ = 2,5 (inhalatie); AF ₂ = 10
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Ja → AF ₃ = 1
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → AF ₄ = 1
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Ja → AF ₅ = 1
5	Is de stof mogelijk genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → AF ₆ = 1
6a	Is afleiding van overall NOAEL of BMDL uit dierstudies mogelijk?	Ja → AF ₇ = 1
6b	Is afleiding van acceptabele overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	
7	Bepaal overall AF	AF _{totaal} = AF ₁ × AF ₂ × AF ₃ × AF ₄ × AF ₅ × AF ₆ × AF ₇
8	Is AF totaal ≤ 10000	Ja → i-HL _{inhalatie} = 0,5 mg/m ³ NOAEC: 30 mg/m ³ AF ₁ (interspecies): - AF ₂ (intraspecies): 10 AF ₃ (blootstellingsduur subacuut-chronisch): 6

Schema 3 Afleiding i-HL via TTC

Schema 3 is niet van toepassing voor 1,2-ethaandiol en is verder niet ingevuld

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is stof aflatoxine? Of bevat stof nitroso- of azoxy-groep? Of is stof niet- essentieel metaal? Of is stof een polyhalogeneerd dibenzodioxine, een benzidine-analoog of een hydrazine? Is de stof bioaccumulerend? Of is stof een steroïde of een eiwit? Is de stof een nanodeeltje?	Ja → TTC niet toepasbaar Nee → 2
2	Alert voor genotoxisch carcinogene werking?	Ja → Oraal: 0,002 µg/kg lg/dag (water) of 0,21 µg/kg lg/dag (bodem, grondwater) Inhalatie: 0,75 µg/m ³ Nee → 3
3	Is de stof een organofosfaat of carbamaat?	Ja → Oraal: 0,26 µg/kg lg/dag Inhalatie: 0,18 µg/m ³ Nee → 4
4	Is de stof Cramer III?	Ja → Oraal: 1,3 µg/kg lg/dag Inhalatie: 0,18 µg/m ³ Nee → 5
5	Is de stof Cramer II?	Ja → Oraal: 1,3 µg/kg lg/dag Inhalatie: 0,18 µg/m ³ Nee → 6
6	Is de stof Cramer I?	Ja → Oraal: 26 µg/kg lg/dag Inhalatie: 8,9 µg/m ³