



## Advies 15130A00 Indicatief MTR lucht voor 5-allyl-1,3-benzodioxool

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/260101/21/CC
Stof	5-allyl-1,3-benzodioxool (CAS nr. 94-59-7)
Datum aanvraag	13-09-2021
Datum rapportage	11-02-2022
Auteur(s)	D. Zijtveld
Toetsers(s)	M. Pronk (RIVM) J. Herremans (RIVM)
Datum toetsing	22-12-2021
Versie en status RIVM-advies	A00 - Getoetst volgens interne RIVM-procedure en besproken in <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i>

### 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 .....	4
4	Toxicologische informatie.....	4
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties .....	4
4.2	Relevante toxicologische informatie .....	4
4.3	Evaluatie .....	8
5	Conclusies .....	8
6	Status van dit advies/disclaimer .....	8
	Referenties.....	9
	Bijlage 1. Afkortingen .....	10
	Bijlage 2. Rapportageformulier 5-allyl-1,3-benzodioxool.....	11

## 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 ( $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ ) afgeleid voor de stof:

- 5-allyl-1,3-benzodioxool (CAS nr. 94-59-7)

## 2 Werkwijze

De afleiding van het  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  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 ( $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ ). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

## 3 Informatie over de stof

### 3.1 Kenmerken van de stof

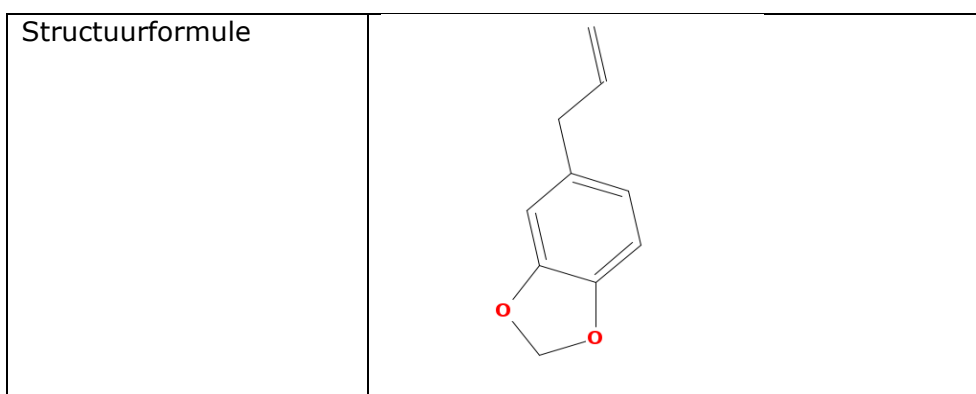
In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris (ECHA niet gedateerd) en uit PubChem.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	5-allyl-1,3-benzodioxool
IUPAC-naam	5-prop-2-enyl-1,3-benzodioxole; 5-(2-propenyl)-1,3-benzodioxole; safrole
Synoniemen	safrool; safrol
CAS-nummer	94-59-7
Geharmoniseerde classificatie <sup>1</sup>	H302 (Acute tox. 4; oral), H341 (Muta. 2), H350 (Carc. 1B)
Zelfclassificatie in C&L inventaris	H315 (Skin Irrit. 2)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof <sup>2</sup>	5-allyl-1,3-benzodioxool staat op de ZZS-lijst wegens de Carc. 1B classificatie.
Molecuulformule	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$
Smiles	<chem>C=CCC1=CC=C2OCOC2=C1</chem>

<sup>1</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

<sup>2</sup> De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstysteem.rivm.nl/>



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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	162,18		PubChem, 2021
Oplosbaarheid in water [mg/L]	121	Bij 25 °C	PubChem, 2021
	76	Bij 25 °C; geschat met geschatte log Kow 3,45	US EPA (2000-2012)
Dampspanning [Pa]	9,41	Bij 25 °C	PubChem, 2021
	8,24		US EPA (2000-2012)
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	0,919	Bij 25 °C	US EPA (2000-2012)
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	3,45		US EPA (2000-2012)
	3,18		BioByte (2006)
Afbreekbaarheid	niet 'readily biodegradable'	BIOWIN schatting	US EPA (2000-2012)

Het programma EpiWin (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieuc compartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 50,0% in lucht, 13,9% in water, 35,5% in bodem en 0,6% in sediment. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvrucht, frequentie, aantal emissiepunten).

### 3.2 Toepassing van de stof

5-Allyl-1,3-benzodioxool is een kleurloze of lichtgele vloeistof met een hogere dichtheid dan water. Het komt van nature voor in verschillende planten en specerijen en zit in vele essentiële oliën, in het bijzonder in dat van Sassafras. 5-Allyl-1,3-benzodioxool werd gebruikt als aromastof (in onder andere voedsel, parfum, zeep), als topicaal desinfectans en in de productie van insecticiden (PubChem, 2021). Volgens de ZZS-navigator is de emissie van deze stof geassocieerd met de zuivering van afvalwater en/of afvalbeheer<sup>3</sup>.

## 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 samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
OEHHA, 1992	Oral Slope Factor: 0.22 (per mg/kg lg per dag)	Neoplastische effecten op basis van levertumoren in 12 datasets van muizen.
WHO, 1981	Geen ADI toegekend	Vanwege genotoxische carcinogeniteit
EC, 2002	Geen veilige blootstellingswaarde vast te stellen	Vanwege genotoxische carcinogeniteit

### 4.2 Relevante toxicologische informatie

5-Allyl-1,3-benzodioxool heeft een geharmoniseerde classificatie als „Schadelijk bij inslikken“ (Acute Tox. 4), „Wordt ervan verdacht genetische schade te veroorzaken“ (Muta. 2) en „Kan kanker veroorzaken“ (Carc. 1B). Op basis van de classificatie Carc. 1B is de stof een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Van 5-allyl-1,3-benzodioxool is aangetoond dat het genotoxisch en carcinogeen is. Daarom kan het bestaan van een drempelwaarde niet worden aangenomen en heeft de Europese Commissie geen veilige blootstellingsgrenswaarde kunnen vaststellen (EC, 2002). Ook de WHO heeft eerder geen acceptable daily intake (ADI) toegekend voor 5-allyl-1,3-benzodioxool (WHO, 1981). De Californische EPA heeft voor deze stof een orale slope factor bepaald van 0,22 per mg/kg lg per dag. Deze is berekend door het geometrisch gemiddelde te nemen van de gevonden cancer potency in 12 muizenstudies met de stof, afkomstig uit de Gold et al. Carcinogenic Potency Database (OEHHA, 1992). IARC

<sup>3</sup> <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/ZzsNavigator/stof/1585/lucht>

(1976) heeft 5-allyl-1,3-benzodioxool ingedeeld als IARC carcinogeen 2B (mogelijk carcinogeen voor de mens).

Er is geen REACH registratiedossier beschikbaar voor 5-allyl-1,3-benzodioxool. Tenzij anders vermeld is de informatie hieronder voornamelijk afkomstig uit de beoordeling door het Scientific Committee on Food van de Europese Commissie (EC, 2002).

#### 4.2.1 *Toxicokinetiek*

5-Allyl-1,3-benzodioxool wordt na orale opname snel geabsorbeerd en gemetaboliseerd. De twee voornaamste metabole omzettingen die zijn waargenomen in onderzochte dierstudies zijn 1) allylische hydroxylering tot 1'-hydroxysafrool en isomerisatie tot 3'-hydroxysafrool, en 2) oxidatie en klieving van het methyleendioxy-gedeelte, leidend tot 4-allyl-catechol, wat verder oxideert tot 4-allyl-o-quinon. Uitscheiding is primair via de urine, met daarin 1,2-dihydroxy-4-allyl benzeen als belangrijkste metaboliet in zowel rat als mens.

#### 4.2.2 *Inhalatietoxiciteitsstudies met herhaalde blootstelling*

Voor deze stof zijn geen relevante inhalatoire studies beschikbaar.

#### 4.2.3 *Orale studies met herhaalde blootstelling*

In een semi-chronische studie waarin Osborne-Mendel ratten (5/sexe/groep) gedurende 105 dagen via maagsonde werden blootgesteld aan 250, 500 of 750 mg/kg lg per dag 5-allyl-1,3-benzodioxool, werden effecten op de lever (hypertrofie, focale necrose en lichte fibrose, steatose), galgang (proliferatie) en bijnier (vergroting en vervetting) gezien.

Zie sectie 4.2.5 voor studies met langdurige blootstelling van ratten en muizen aan 5-allyl-1,3-benzodioxool.

#### 4.2.4 *Genotoxiciteit/Mutageniciteit*

##### *In vitro*

5-Allyl-1,3-benzodioxool testte over het algemeen negatief in *Salmonella* (in tegenstelling tot enkele van zijn metabolieten), maar was positief in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae* en in een cel transformatie test. 5-Allyl-1,3-benzodioxool was ook positief in testen met zoogdiercellen op chromosoomafwijkingen, genmutaties en sister chromatid exchanges (SCE's). Daarnaast induceerde de stof unscheduled DNA-synthese (UDS) in gekweekte hepatocyten van ratten, maar niet in HeLa-cellen. Ook induceerde het DNA-beschadiging (enkelstrengsbreuken) in gekweekte hepatocyten van ratten.

##### *In vivo*

5-allyl-1,3-benzodioxool was negatief in een beenmerg micronucleus test met muizen, in een rattenlever UDS test en in een dominant letaal test in muizen. Daarentegen bleek 5-allyl-1,3-benzodioxool in staat chromosoomafwijkingen, SCE's en DNA-adducten te induceren in hepatocyten van F344 ratten die *in vivo* aan 5-allyl-1,3-benzodioxool waren blootgesteld.

#### 4.2.5

##### *Carcinogeniteit*

Mannelijke en vrouwelijke Osborne-Mendel ratten zijn gedurende twee jaar via het dieet blootgesteld aan 5-allyl-1,3-benzodioxool in concentraties van 0, 100, 500, 1000 en 5000 mg/kg voer . Veranderingen in de lever, waaronder goedaardige en kwaadaardige tumoren werden waargenomen. Een verminderde toename van het lichaamsgewicht werd gezien in beide geslachten bij de hoogste dosis, evenals milde anemie en leukocytose. De leverschade werd als zeer licht beoordeeld bij 100 mg/kg voer, licht bij 500 mg/kg voer, licht tot matig bij 1000 mg/kg voer, en matig tot ernstig bij 5000 mg/kg voer. De incidentie van tumoren was significant verhoogd bij 5000 mg/kg voer (14 ratten met kwaadaardige tumoren, 5 met goedaardige tumoren versus respectievelijk 2 en 1 bij de controles). De incidentie van tumoren in de andere groepen was: 8 goedaardig bij 1000 mg/kg voer, 2 kwaadaardig en 1 goedaardig bij 500 mg/kg voer, en 1 goedaardig bij 100 mg/kg voer.

Leverschade en levertumoren werden ook gezien in gespeende Osborne-Mendel ratten die 2 jaar lang 5-allyl-1,3-benzodioxool in het voer kregen in concentraties van 1000 tot 10000 mg/kg voer. In honden die gedurende 6 jaar 5-allyl-1,3-benzodioxool oraal kregen toegediend in concentraties van 5 of 20 mg/kg lg per dag werden geen tumoren gezien. Wel was leverschade aanwezig.

Twee soorten muizen ((C57BL/6 x C3Hanf)F1 en (C57BL/6 x AKR)F1 hybrides) van 7-dagen oud kregen 5-allyl-1,3-benzodioxool via maagsonde toegediend gedurende 21 dagen (totale dosis 464 mg/kg lg), gevolgd door toediening in het voer gedurende 82 weken (totale dosis 1265 mg/kg lg). Dit resulteerde in levertumoren in 11/17 (65%) mannetjes en 16/16 (100%) vrouwtjes van de eerstgenoemde soort (versus 8/79 (11%) en 0/87 (0%) mannelijke en vrouwelijke controledieren), en in 3/17 (18%) mannetjes en 16/17 (94%) vrouwtjes van de tweede soort (versus 7/90 (8%) en 1/82 (1%) mannelijke en vrouwelijk controledieren). Ook in groepen van 35-40 mannelijke CD-1 muizen die gedurende 13 maanden 4000 of 5000 mg/kg 5-allyl-1,3-benzodioxool in het voer kregen werden (kwaadaardige) levertumoren gezien in 23/87 (26%) overlevende dieren versus 7/70 (10%) in de controledieren.

In EC, 2002 wordt ook verwezen naar een grote, meerdelige studie van Miller et al. (1983) naar de carcinogeniteit van 5-allyl-1,3-benzodioxool en metabolieten in muizen en ratten na orale, intraperitoneale, subcutane of topicale toediening. Een overzicht van de muizenstudies is te zien in Tabel 4. Hierin is specifiek gekeken naar het induceren van hepatomen en longadenomen. Te zien is dat beide type tumoren optreden bij blootstelling aan 5-allyl-1,3-benzodioxool en metabolieten, onafhankelijk van de manier van toediening.

In dezelfde studie zijn mannelijke Fischer ratten via subcutane injectie blootgesteld aan de metabolieten 1'-hydroxysafrole, safrole-2',3'-oxide en 1'-hydroxysafrole-2',3'-oxide. Alleen in de groep die behandeld werd met 1'-hydroxysafrole werd bij ruim de helft van de ratten levercarcinomen waargenomen.

Tabel 4 Samenvatting van onderzoek naar carcinogeniteit van 5-allyl-1,3-benzodioxool en metabolieten in muizen (Miller et al., 1983)

Proefdier	Stof	Dosis	Toediening	Carcinogeniteit	
				Hepatoom	Longadenoom
CD-1 muizen	5-allyl-1,3-benzodioxool	400 mg/kg	oral gavage 10x, 2x per week	<u>Man:</u> 30/49 (61%) vs controle 7/48 (13%)  <u>Vrouw:</u> 7/48 (13%) vs controle 1/47 (2%)	<u>Man:</u> 3/49 (6%) vs controle 0/59 (0%)  <u>Vrouw:</u> 3/48 (6%) vs controle 2/47 (4%)
Mannelijke CD-1 muizen	5-allyl-1,3-benzodioxool	Totale dosis: 81 mg/kg lg	intraperitoneale injectie  vier wekelijkse injecties gedurende 3 weken	33/48 (67%) vs controle 11/42 (26%)	7/48 (14%) vs controle 1/42 (2%)
	1'-hydroxysafrole	Totale dosis: 45 mg/kg lg		31/46 (65%) vs controle 11/42 (26%)	5/46 (10%) vs controle 1/42 (2%)
Vrouwelijke CD-1 muizen	5-allyl-1,3-benzodioxool	2300 mg/kg (dagelijks gemiddeld 150-300 mg/kg lg)	Dieet	23/34 (68%) vs controle 0/39 (0%)	
		4600 mg/kg (dagelijks gemiddeld 300-600 mg/kg lg)		27/39 (69%) vs controle 0/39 (0%)	
Vrouwelijke A/J muizen	5-allyl-1,3-benzodioxool	Totale dosis 3900 mg/kg lg	intraperitoneale injectie		1/19 (5%) vs controle 1/25 (4%)
	1'-hydroxysafrole	2000 mg/kg lg			2/21 (10%) vs controle 1/25 (4%)
	1'-hydroxysafrole-2',3'-oxide	2100 mg/kg lg 4200 mg/kg lg			5/18 (28%) vs controle 1/25 (4%) 9/20 (45%) vs controle 1/25 (4%)

#### 4.2.6 Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Geen gegevens.

### 4.3 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  of een vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor 5-allyl-1,3-benzodioxool. Er zijn geen inhalatoire toxiciteitsstudies beschikbaar voor 5-allyl-1,3-benzodioxool. Zowel JECFA (WHO, 1981) als de SCF (EC, 2002) hebben geen gezondheidkundige grenswaarde bepaald voor de stof vanwege de genotoxische en carcinogene eigenschappen. De Californische EPA heeft voor carcinogeniteit wel een orale slope factor bepaald, van 0,22 per mg/kg lg per dag (OEHHA, 1992). Bij die bepaling is volgens het rapport niet uitgegaan van één specifieke studie met de stof, maar van het geometrisch gemiddelde van 12 muizenstudies, afkomstig uit de Gold et al. Carcinogenic Potency Database. Daarin zaten ook studies met ratten, maar die bleken iets minder gevoelig dan muizen. Ofschoon de afleiding van de orale slope factor niet recent is en de uitgevoerde stappen niet volledig zijn na te lopen, is de slope factor het enig beschikbare uitgangspunt voor het afleiden van een  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ . Ook gezien het feit dat we niet meer details hebben over de in het rapport van de SCF genoemde studies.

Het Nederlandse milieubeleid accepteert voor genotoxisch carcinogene stoffen een luchtconcentratie die een extra kankerrisico van 1 op  $10^4$  per leven veroorzaakt. Uitgaande van de slope factor voor 5-allyl-1,3-benzodioxool van 0,22 per mg/kg lg per dag, is een orale dosis van 0,45  $\mu\text{g}/\text{kg}$  lg per dag geassocieerd met een 1 op  $10^4$  extra kankerrisico. Met behulp van route-to-route extrapolatie kan deze orale dosis omgerekend worden naar een  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ . Deze is  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  lg per dag  $\times 70 \text{ kg}/20 \text{ m}^3 = 1,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

## 5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt het afgeleide  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  weergegeven.

Stofnaam (Cas nr.)	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$
5-allyl-1,3-benzodioxool (94-59-7)	1,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

## 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 getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het genoemde MTR is een advieswaarde. Het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat is verantwoordelijk voor het vaststellen van normen..



## Referenties

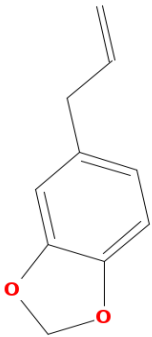
- Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows. Claremont, USA. Biobyte Corp.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE, 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- EC (European Commission), 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the presence of safrole (1-allyl-3,4-methylene dioxy benzene) in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/6 ADD3 Final.
- ECHA (European Chemical Agency) (niet gedateerd) Summary of Classification and Labelling - 5-allyl-1,3-benzodioxole. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/126462> (Geraadpleegd op 07-12-2021)
- IARC, 1976. Safrole, isosafrole and dihydrosafrole. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Volume 10, 231-241.
- Miller, C., Swanson, A.B., Phillips, D.H., Fletcher, T.L., Liem, A. and Miller, J.A., 1983. Structure-activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkenylbenzene derivatives related to safrole and estragole. *Cancer Res.*, 43, 1124-1134. (As cited in EC, 2002)
- OEHHA, 1992. Expedited Cancer Potency Values and Proposed Regulatory Levels for Certain Proposition 65 Carcinogens. California Environmental Protection Agency. Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- PubChem, 2021. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5144, Safrole. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Safrole>. Accessed Dec. 7, 2021.
- US EPA (2000-2012). EPI Suite version 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- WHO (World Health Organization), 1981. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES. WHO Food Additives Series No. 16.

## Bijlage 1. Afkortingen

ADI	Acceptable Daily Intake
C&L	Classificatie & Labeling
EC	Europese Commissie
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
mg/kg lg/d	milligram/kilogram lichaamsgewicht/dag
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NTP	National Toxicology Program
OEHHA	California Office of Environmental Health Hazard Assessment
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
SCE	Sister Chromatid Exchange
SCF	Scientific Committee on Food
UDS	Unscheduled DNA-synthese
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WHO	World Health Organization
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

## Bijlage 2. Rapportageformulier 5-allyl-1,3-benzodioxool

### 1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	5-allyl-1,3-benzodioxool
IUPAC-naam	5-prop-2-enyl-1,3-benzodioxole; 5-(2-propenyl)-1,3-benzodioxole; safrole
Synoniemen	safrool; safrol
CAS-nummer	94-59-7
Geharmoniseerde classificatie <sup>4</sup>	H302 (Acute tox. 4; oral), H341 (Muta. 2), H350 (Carc. 1B)
Zelfclassificatie in C&L inventaris	H315 (Skin Irrit. 2), H412 (Aquatic Chronic 3)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof <sup>5</sup>	5-allyl-1,3-benzodioxool staat op de ZZS-lijst wegens de Carc. 1B classificatie.
Molecuulformule	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>
Smiles	C=CCC1=CC=C2OCOC2=C1
Structuurformule	

<sup>1</sup> classificatie voor gezondheidseffecten

### 2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	162.18		PubChem, 2021
Oplosbaarheid in water [mg/L]	121 (practically) insoluble in water	Bij 25 °C	PubChem, 2021
Dampspanning [Pa]	9.41	Bij 25 °C	PubChem, 2021
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	0.919	Bij 25 °C	PubChem, 2021

<sup>4</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

<sup>5</sup> De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstysteem.rivm.nl/>

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	3.45		PubChem, 2021

### 3. TOXICITEIT

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

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

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m <sup>3</sup> /mol of is stof een zout?	Nee → i-HL <sub>inhalatie</sub>
	<b>Evaluatie carcinogeniteit</b>	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Ja → 3
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	Ja → 4
4	Is het orale en/of inhalatoire 10-4 resp. 10-6 levenslang risico te bepalen?	Ja → 9
	<b>Humane toxiciteit</b>	
5	Is er een bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	nee
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Nee, wel orale slope factor
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	nee
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL <sub>inhalatie</sub> op?	nee
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 <sup>-4</sup> resp. 10 <sup>-6</sup> levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL	i-HL 10 <sup>-4</sup> resp. 10 <sup>-6</sup> levenslang risico