



Advies 15144A00 Indicatief MTR lucht voor 4-tert-butylfenol

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	4-tert-butylfenol (CAS nr. 98-54-4)
Datum aanvraag	13-9-2021
Datum rapportage	01-07-2022
Auteur(s)	G. Eliesen
Toetsers(s)	M. Pronk (RIVM) J. Herremans (RIVM)
Datum toetsing	15-3-2022
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	9
6	Status van dit advies/disclaimer	9
	Referenties.....	10
	Bijlage 1. Afkortingen	11
	Bijlage 2. Rapportageformulier 4-tert-butylfenol	12

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

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:

- 4-tert-butylfenol (CAS nr. 98-54-4)

1.2 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.

2 Informatie over de stof

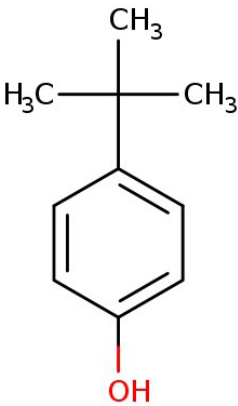
2.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris (ECHA, 2022).

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	4-tert-butylfenol
IUPAC-naam	4-tert-butylfenol
Synoniemen	p-tert-butylfenol 1-hydroxy-4-tert-butylbenzeen 4-(1,1-dimethylethyl)fenol 4-t-butylfenol PTBP ptBP
CAS-nummer	98-54-4
Geharmoniseerde classificatie ¹	Skin Irrit. 2: H315 Eye Dam. 1: H318 Repr 2: H361f
Zelfclassificatie in C&L inventaris	STOT SE 3: H335 Eye Irrit. 2: H319 (i.p.v. Eye Dam. 1) Skin Sens 1: H317 Skin Corr. 1B/C: H314 (i.p.v. Skin Irrit. 2) Resp. Sens. 1: H334 Acute Tox 4: H302 STOT RE 1: H372

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Op kandidaatslijst van zeer zorgwekkende stoffen voor autorisatie (art. 57f – hormoonverstorend voor milieu). Op ZZS-lijst onder stofgroep 'ZZS fenolen'.
Molecuulformule	C10H14O
Smiles	CC(C)(C)C1=CC=C(O)C=C1
Structuurformule	

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	150,22		Pubchem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	607,2	Bij 25 °C, pH 6-7	REACH dossier (ECHA, 2022)
Dampspanning [Pa]	0,5	Bij 20 °C	REACH dossier (ECHA, 2022)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,121		Pubchem, 2022
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	3,0	Bij 23 °C, pH 5,7	REACH dossier (ECHA, 2022)
	3,31	experimenteel	US EPA (2000-2012)
pKa	10,25	Bij 20 °C	REACH dossier (ECHA, 2022)
Afbreekbaarheid	'readily biodegradable but failing 10-day window'		REACH dossier (ECHA, 2022)

Het programma EpiWin (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 15,2% in lucht, 6,53% in water, 77,9% in bodem en 0,303% in sediment. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvracht, frequentie, aantal emissiepunten).

² 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://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

2.2 Toepassing van de stof

4-Tert-butylfenol wordt voornamelijk gebruikt als monomeer bij de productie van kunststoffen en kunstharsen zoals polycarbonaat polymeren, fenolharsen en epoxyharsen. Ook wordt het gebruikt in de productie van p-tert-butylcyclohexanol en in de productie van tri-arylfosfaatesters, die gebruikt worden als vlamvertragers en weekmakers (EU RAR, 2008).

3 Toxicologische informatie

3.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In 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
Duitse MAK Commissie, 1981	Voorlopige MAK-waarde: 0,5 mg/m ³	Gebaseerd op incomplete dataset, onvoldoende onderbouwd
NSF International, 2010	RfD _{oraal} : 0,07 mg/kg lg per dag (reproductietoxische effecten)	Gebaseerd op NOAEL van 70 mg/kg lg per dag (voor algemene en reproductietoxische effecten) en een afgeronde onzekerheidsfactor (UF) van 1000

In Duitsland is een voorlopige MAK-waarde van 0,5 mg/m³ afgeleid door de MAK commissie in 1981(2), met het nodige voorbehoud vanwege een zeer beperkte dataset waarop geen betrouwbare no effect level viel vast te stellen. Initieel werd een MAK-waarde voorgesteld van 1 mg/m³, maar aangezien dit in de praktijk onvoldoende bleek om nieuwe gevallen van werknemers met vitiligo (huiddepigmentatie) te voorkomen, werd een praktische waarde van 0,5 mg/m³ vastgesteld (Duitse MAK Commissie, 1981). Bij een revaluatie in 1995 bleef de MAK-waarde van 0,5 mg/m³ gehandhaafd, bij gebrek aan nieuwe gegevens (Duitse MAK Commissie, 1995).

In 2010 heeft NSF (National Sanitation Foundation) International een orale reference dose (RfD) vastgesteld van 0,07 mg/kg lg per dag op basis van een NOAEL van 70 mg/kg lg per dag in een orale 2-generatiestudie in ratten en een (afgeronde) onzekerheidsfactor (UF) van 1000 (10 voor interspecies variatie, 10 voor intraspecies variatie, 3 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch en 3 voor database deficiënties) (NSF International, 2010).

Opgemerkt wordt dat er voor 4-tert-butylfenol ook een EU Risk Assessment Report (RAR) is uit 2008 (EU RAR, 2008). Hoewel daarin geen grenswaarden zijn afgeleid, is voor verschillende toxicologische eindpunten wel gekeken wat de minimale MOS (margin of safety) zou moeten zijn ten opzichte van de NOAEL of LOAEL voor die eindpunten. Voor de algemene bevolking was dat een minimale MOS van 100 (10 voor interspecies en 10 voor intraspecies variatie) voor de eindpunten chronische toxiciteit en reproductietoxiciteit, ten opzichte van een NOAEL van 70 mg/kg lg per dag uit een orale 2-generatiestudie met ratten. Voor het eindpunt huiddepigmentatie, met een LOAEL van 103 mg/kg lg per dag uit een orale 6-maanden studie met muizen, bedroeg de minimale MOS 1050 (17,5 voor interspecies en 10 voor intraspecies variatie, 2 voor correctie blootstellingsduur, en 3 voor gebruik van LOAEL in plaats van NOAEL).

3.2 Relevante toxicologische informatie

3.2.1 Kinetiek

De kinetiek is samengevat op basis van de EU RAR (EU RAR, 2008): Er is geen standaard OECD 417 kinetiek studie beschikbaar. In ratten werd 26,7% en 72,9% van de oraal toegediende dosis geëlimineerd via respectievelijk faeces en urine, met nauwelijks (0,1%) retentie in weefsels en organen. 4-Tert-butylfenol is dus niet accumulerend. Sulfatering en glucoronidering vormen de belangrijkste routes van metabolisme voor 4-tert-butylfenol, zowel in de rat als in de mens. Uit biomonitoring studies met werkers blijkt dat dermale opname via de huid ook een rol speelt bij inhalatoire blootstelling. In de EU RAR wordt een absorptie van 100% aangenomen voor alle routes van blootstelling (oraal, dermaal, inhalatie).

3.2.2 Beschikbare toxicologische studies

Er zijn geen gegevens beschikbaar over effecten van 4-tert-butylfenol na inhalatoire blootstelling. Voor de orale route zijn wel enkele studies aanwezig.

(Semi-)chronische toxiciteit

Standaard 28- of 90-dagen studies ontbreken voor 4-tert-butylfenol, maar er is wel een gecombineerd onderzoek beschikbaar naar effecten als gevolg van herhaalde blootstelling met tevens screening op reproductie-/ontwikkelingstoxiciteit (OECD 422), evenals een 2-generatie reproductietoxiciteitstudie (OECD 416).

In de OECD 422 studie werden ratten (13/geslacht/groep) oraal via een maagsonde blootgesteld aan 4-tert-butylfenol in doseringen van 0, 20, 60 en 200 mg/kg lg per dag, mannetjes gedurende 6 weken (van 14 dagen voor paring tot 14 dagen na paring) en vrouwtjes van 14 dagen voor het paren tot en met dag 4 van lactatie. Volgens de EU RAR is de NOAEL in deze studie 60 mg/kg lg per dag, op basis van ademhalingsproblemen bij vrouwtjes en effecten op enkele bloed parameters bij mannetjes in de hoogste dosis-groep, al wordt tegelijkertijd de ernst van die laatstgenoemde effecten betwijfeld en zijn de ademhalingsproblemen mogelijk het gevolg van locale irritatie (4-

tert-butylfenol is een irriterende stof) tijdens de intubatie (EU RAR, 2008). NSF International concludeert dat in deze studie geen systemische effecten werden gezien, al is bij 200 mg/kg Ig per dag waarschijnlijk wel de maximaal tolereerbare dosis bereikt gezien de ademhalingsproblemen bij 4/13 vrouwtjes (NSF International 2010).

In de 2-generatiestudie werden ratten (28/geslacht/groep) oraal via het voer blootgesteld aan 4-tert-butylfenol in doseringen van ongeveer 0, 70, 200 en 600 mg/kg Ig per dag, vanaf 10 weken voor het paren tot het einde van de lactatie. Bij de hoogste twee doseringen werden bij F0 en F1 mannetjes en vrouwtjes een afname in voerconsumptie en lichaamsgewichttoename gezien, en veranderingen in enkele orgaangewichten. Bij F0 en F1 vrouwtjes werd tevens atrofie van het vaginale epitheel gezien, evenals een toename in incidentie van primordiale follikels met een gelijktijdige afname in incidentie van groeiende follikels. In de EU RAR werd een NOAEL van 70 mg/kg per dag vastgesteld op basis van een dosis afhankelijke afname in het gewicht van de ovaria en bijniereën in vrouwtjes (EU RAR, 2008). Ook NSF International concludeerde tot deze NOAEL (NSF International, 2010).

Naast bovengenoemde studies zijn er ook diverse studies, zowel met proefdieren als met mensen, waarin het effect van 4-tert-butylfenol op huiddepigmentatie (vitiligo) is onderzocht. Samenvattend wordt in de EU RAR geconcludeerd dat er voldoende bewijs is dat de stof huiddepigmentatie in mensen kan veroorzaken. Maar omdat de humane studies van mindere kwaliteit zijn, wordt voor dit effect een systemische LOAEL van 103 mg/kg Ig per dag vastgesteld op basis van een studie in muizen (n=5/groep) die gedurende 6 maanden 3x per week een orale dosis van 6 mg 4-tert-butylfenol kregen (EU RAR, 2008).

Verder zijn er nog twee studies beschikbaar waarin het effect van 1,5% 4-tert-butylfenol in het voer is onderzocht op de inductie van proliferatieve laesies in de voormaag van ratten en hamsters na respectievelijk 51 en 20 weken behandeling (zie onder *Carcinogeniteit*). Deze behandeling komt overeen met ongeveer 600 en 1230 mg 4-tert-butylfenol/kg Ig per dag en resulteerde in beide diersoorten in een afname in lichaamsgewicht en in een toename in relatief lever en (alleen rat) nier gewicht (EU RAR, 2008).

Mutageniteit

4-Tert-butylfenol was negatief in drie bacterietesten. *In vitro* genmutatie testen met muis lymfoom cellen gaven afhankelijk van de blootstellingsduur zowel negatieve (3-6 uur) als positieve (24 uur) resultaten. De stof induceerde chromosoomafwijkingen (met metabole activatie) en polyploidie (met en zonder metabole activatie) in longcellen van Chinese hamsters, maar niet in lymfocyten van ratten. Een *in vivo* micronucleus test waarin muizen eenmalig intraperitoneaal 0, 12,5, 25 of 50 mg/kg Ig 4-tert-butylfenol kregen toegediend was negatief voor micronuclei inductie in beenmergcellen. Ook werden geen chromosoomafwijkingen gezien, of 'spindle body' vorming. Op basis van de bovenstaande resultaten en data van andere alkylfenolen was de conclusie in de EU RAR dat het niet waarschijnlijk is dat 4-tert-

butylfenol mutageen is (EU RAR, 2008). NSF International concludeerde hetzelfde (NSF International, 2010).

Carcinogeniteit

Hamsters (15 mannetjes) werden gedurende 20 weken blootgesteld aan 1,5% 4-tert-butylfenol in het voer (overeenkomend met ongeveer 1230 mg/kg lg per dag). In een andere studie werden 15 F344 ratten (mannetjes) gedurende 51 weken blootgesteld aan dezelfde concentratie 4-tert-butylfenol in het voer (overeenkomend met ongeveer 600 mg/kg lg per dag). In zowel ratten als hamsters werd in de voormaag een toename van hyperplasie gezien, en in hamsters tevens een toename in papillomateuze laesies. Werden de ratten voorbehandeld met initiator MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine), dan induceerde 4-tert-butylfenol ook voormaagtumoren. Volgens de EU RAR duidt dit eerder op een promotor effect van de stof dan op een initiërend effect, op een type tumoren die mogelijk van verminderde relevantie voor de mens zijn indien ze in knaagdieren geïnduceerd worden door niet-genotoxische stoffen. Geconcludeerd wordt dat de studies van te korte duur zijn om eventuele carcinogeniteit van 4-tert-butylfenol vast te stellen. Maar omdat de stof waarschijnlijk niet mutageen is, wordt het in de EU-RAR onwaarschijnlijk geacht dat 4-tert-butylfenol een carcinogene stof is (EU RAR, 2008).

Reproductietoxiciteit en ED effecten

In het onder *(Semi-)chronische toxiciteit* beschreven gecombineerde screeningsonderzoek op herhaalde doserings- en reproductie-/ontwikkelingstoxiciteit (OECD 422), werden geen effecten op fertiliteit en ontwikkeling gezien.

In de 2-generatiestudie (OECD 416) waarin ratten oraal via het voer werden blootgesteld aan ongeveer 0, 70, 200 en 600 mg/kg lg per dag 4-tert-butylfenol, waren de in de F0 en F1 vrouwtjes gevonden effecten op de ovaria (zie onder *(Semi-)chronische toxiciteit*) niet geassocieerd met veranderingen in reproductie parameters. Ook op de mannelijke fertiliteit was geen effect te zien. Ontwikkelingseffecten in de F1 en F2 generatie bestonden o.a. uit een kleinere nestgrootte, een afname in pup- en nestgewicht en in de F1 een verminderde overleving gedurende dag 1-4 van de lactatie. De NOAEL was 70 mg/kg lg per dag (EU RAR, 2008).

4-Tert-butylfenol is erkend als zijnde hormoonverstoring voor het milieu en is mogelijk ook hormoonverstoring voor de mens. *In vitro* studies laten zien dat 4-tert-butylfenol de potentie heeft om proliferatie te induceren van humane, oestrogeen-afhankelijke borstkankercellen en de potentie heeft om aan de oestrogeen receptor te binden, maar dat de affiniteit van 4-tert-butylfenol voor de receptor 10.000 keer lager is dan van 17 β -estradiol en 5 tot 50 keer lager dan van het structuurverwante 4-nonylfenol. Ook de potentie om proliferatie te stimuleren is 10.000 tot 5 miljard keer lager dan die van 17 β -estradiol, en 3 tot 12 keer lager dan die van 4-nonylfenol (NSF International, 2010). *In vivo* resulteren de mogelijk hormoonverstoring effecten van 4-tert-butylfenol echter niet in effecten op de reproductie, gezien de resultaten van de OECD 422 en OECD 416 studies hierboven.

3.3 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ of vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor 4-tert-butylfenol. Er zijn ook geen inhalatiestudies beschikbaar om een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ op te baseren.

Als basis voor de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ zou mogelijk de MAK-waarde van $0,5 \text{ mg/m}^3$ kunnen dienen (zie 3.1). Maar de MAK-waarde is slechts een voorlopige waarde, waarvoor geadviseerd wordt deze met het nodige voorbehoud toe te passen vanwege een zeer beperkte beschikbare dataset waarop geen betrouwbare no effect level viel vast te stellen (Duitse MAK Comissie, 1981 en 1995).

Read-across vanuit een luchtnorm voor een andere, structuurverwante alkylfenol (zoals bijvoorbeeld 4-tert-pentylfenol, 4-nonylfenol, isomeer 2-tert-butylfenol) zou eventueel een alternatief kunnen zijn, maar ook daarvoor heeft het RIVM niet eerder volgens dezelfde methodiek een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ vastgesteld, noch zijn daarvoor luchtnormen te vinden in de ITER (International Toxicity Estimates for Risk) database. Daarnaast is op verzoek nog gekeken naar de stof 2,4,6-tri-tert-butylfenol, maar ook hier is niet eerder volgens de huidige methodiek een $i\text{MTR}_{\text{lucht}}$ afgeleid en zijn er geen ITER luchtnormen te vinden. Daarnaast zijn er voor deze stof geen inhalatiestudies in beschikbaar het REACH dossier. Daarom wordt er voorkeur gegeven aan route-to-route extrapolatie met gegevens van de stof zelf.

Wat wel mogelijk is, is voor de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ uit te gaan van de orale gegevens voor 4-tert-butylfenol en daarop route-to-route extrapolatie toe te passen. Eventueel zou dat rechtstreeks kunnen vanuit de orale RfD van $0,07 \text{ mg/kg lg per dag}$ zoals vastgesteld door NSF International (zie 3.1). Maar omdat de in de afleiding van de RfD gehanteerde toegepaste onzekerheidsfactoren en afronding enigszins afwijken van de methodiek in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015), gaat de voorkeur uit naar het gebruik van de onderliggende orale NOAEL van $70 \text{ mg/kg lg per dag}$ uit de 2-generatiestudie in ratten. Deze NOAEL is ook in de EU RAR gebruikt voor de risicoschatting.

Voor het afleiden van een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ moet eerst de orale NOAEL worden omgezet naar een inhalatoire NOAEC, door te corrigeren voor het ademminuutvolume van de rat en voor eventuele verschillen in absorptie tussen de routes (ECHA, 2012). Voor 4-tert-butylfenol zijn die laatste er niet, omdat conform de EU RAR 100% absorptie wordt aangenomen voor zowel de orale als de inhalatoire route (zie 3.2.1). De toxiciteit wordt onderschat met de route-to-route extrapolatie, omdat we uitgaan van gelijke biobeschikbaarheid tussen beide routes. Biobeschikbaarheid wordt bepaald door absorptie en het first pass effect. In de $i\text{MTR}$ afleiding, maken we gebruik van dezelfde aannames als de EU RAR. De EU RAR neemt in 2008 aan dat de orale absorptie ongeveer 100% is, vanwege laag molecuulgewicht, LogP van 3 en wateroplosbaarheid van 600 mg/L . Voor inhalatie wordt er een standaard absorptie van 100% gebruikt. Hoewel de aanname dat de absorptie 100% is gegrond is, wordt er bij de route-to-route extrapolatie nu geen rekening gehouden met een mogelijk first-pass effect terwijl de

stof gegluconideert wordt. De orale biobeschikbaarheid zal in werkelijkheid lager zijn dan 100%, maar het is niet mogelijk om op basis van de kinetiek data te zeggen hoeveel er na het first pass effect gemetaboliseerd is en hoeveel van de stof na systemische opname gemetaboliseerd wordt. In de benadering voor de route-to-route extrapolatie wordt een assessment factor voor interspecies verschillen meegenomen. Normaal gesproken bestaat deze uit een factor 4 en 2,5. De factor 4 is voor allometrische schaling, welke nu niet wordt toegepast omdat we corrigeren voor het ademminuutvolume van de rat. Dan blijft er nog een factor 2,5 over voor resterende farmacodynamiek en kinetiek verschillen, waarmee de onzekerheid mb.t. het first pass effect ook ondervangen.

De correctie voor ademminuutvolume, welke voor de rat voor 24 uur $1,15 \text{ m}^3/\text{kg}$ lg bedraagt (ECHA, 2012), is als volgt:

$$\begin{aligned} \text{Inhalatoire NOAEC} &= \text{orale NOAEL (mg/kg lg/dag)} * 1/1,15 \text{ (m}^3/\text{kg lg/dag)} \\ &= 70 * 1/1,15 \\ &= 60,9 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

Vervolgens wordt op deze inhalatoire NOAEC een totale assessment factor van 150 toegepast, om te corrigeren voor resterende interspecies verschillen (2,5), voor intraspecies verschillen (10), voor extrapolatie van subchronische naar chronische blootstelling (2; omdat de algemene toxiciteit in de 2-generatiestudie mogelijk niet alle parameters afdekt die in standaard (semi-)chronische studies worden onderzocht), en voor een relatief beperkte dataset (3). Dit resulteert in een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $0,41 \text{ mg/m}^3$.

4 Conclusies

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

Stof (Cas nr.)	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$
4-tert-butylfenol (CAS nr. 98-54-4)	$0,41 \text{ mg/m}^3$

5 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

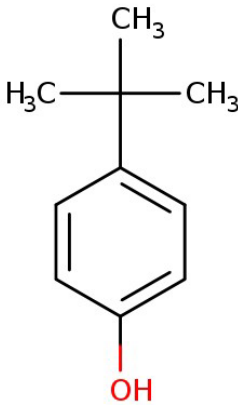
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE, 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nr. ECHA-2010-G-19-EN. Beschikbaar via https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf
- ECHA. 2022. REACH registratie dossier 4-tert-butylphenol [laatste wijziging op 27-07-2021]. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15260/7/1>. Geraadpleegd op: 03-02-2022.
- EU RAR. 2008. European Union Risk Assessment Report, P-TERT-BUTYLPHENOL. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/605c05d5-0ef9-46cf-b5a2-bb8a51ac26e5>.
- MAK-Kommission 1981. p-tert-Butylphenol [MAK Value Documentation in German language, 1981] (wiley.com). The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).
- MAK-Kommission 1995. p-tert-Butylphenol [MAK Value Documentation in German language, 1995] (wiley.com). The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).
- NSF International. 2010. p-Tert-Butylphenol. CAS# 98-54-4. Oral Risk Assessment Document. Zoals vermeld in ITER Database (ITER Detail (tera.org))
- Pubchem. Compound summary of 4-tert-butylphenol Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7393>. Geraadpleegd op: 03-03-2022.
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
ECHA	European Chemicals Agency
EU RAR	European Union Risk Assessment Report
IARC	International Agency for Research on Cancer
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NSF	National Sanitation Foundation
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
US EPA	United States Environmental Protection Agency

Bijlage 2. Rapportageformulier 4-tert-butylfenol

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	4-tert-butylfenol
IUPAC-naam	4-tert-butylfenol
Synoniemen	p-tert-butylfenol 1-hydroxy-4-tert-butylbenzeen 4-(1,1-dimethylethyl)fenol 4-t-butylfenol
CAS-nummer	98-54-4
Geharmoniseerde classificatie ³	Skin Irrit. 2: H315 Eye Dam. 1: H318 Repr 2: H361f
Zelfclassificatie in C&L inventaris	STOT SE 3: H335 Eye Irrit. 2: H319 Skin Sens 1: H317 Skin Corr. 1C: H314 Resp. Sens. 1: H334 Skin Corr. 1B: H314 Acute Tox 4: H302 STOT RE 1: H372
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁴	Kandidaatlijst SVHC art 57(f – hormoonverstorend voor milieu) ZZS fenolen
Molecuulformule	C ₁₀ H ₁₄ O
Smiles	CC(C)(C)C1=CC=C(O)C=C1
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

³ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

⁴ 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://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	150.22	Berekend	Pubchem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	607.2	bij 25 °C, pH 6 - 7	REACH registratie dossier (ECHA, 2022)
Dampspanning [Pa]	0.5	Bij 20 °C	REACH registratie dossier (ECHA, 2022)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0.121	Berekend	Pubchem, 2022
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	3.0	Bij 23 °C, pH 5.7	REACH registratie dossier (ECHA, 2022)

3. TOXICITEIT

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

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?	Nee → i-HL _{inhalatie}
	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?	Nee → 6
6	Is er een bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Ja, maar niet helemaal afgeleid conform RIVM methodiek → 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 _{inhalatie} 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 i-HL o.b.v. route-to-route extrapolatie vanuit orale NOAEL
---	---	---

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?	Nee → $AF_3 = 2$ voor subchronisch naar chronisch
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja, maar wel enkele data lacunes → $AF_4 * AF_5 = 3$
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	
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	$AF_{\text{totaal}} = 150$
8	Is $AF_{\text{totaal}} \leq 10000$	Ja → $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}} = \text{NOAEC}/AF_{\text{totaal}}$