



Vlaanderen
is materiaalbewust

HERZIENING TOXICOLOGIE: TERTBUTYL ALCOHOL (TBA)

Studie uitgevoerd in opdracht van OVAM2015/MRG/R/003

M. Van Holderbeke, L. Geerts, C. Cornelis

[Januari 2015]

SAMEN MAKEN WE
MORGEN MOOIER

OVAM

////////////////////////////////////

HERZIENING TOXICOLOGIE: TERT- BUTYL ALCOHOL (TBA)

Studie uitgevoerd in opdracht van OVAM
2015/MRG/R/003

M. Van Holderbeke, L. Geerts, C. Cornelis

Januari 2015

////////////////////////////////////



DOCUMENTBESCHRIJVING

- | | |
|---|---|
| 1 <i>Titel publicatie:</i>
Herziening toxicologie tert-butyl alcohol
(TBA) | 2 <i>Verantwoordelijke Uitgever:</i>
Danny Wille, OVAM |
| 4 <i>Trefwoorden:</i>
Bodemverontreiniging, risico-evaluatie, tert-butyl alcohol, TBA | 3 <i>Wettelijk Depot nummer:</i> / |
| 5 <i>Samenvatting:</i>
Dit rapport behandelt een herziening van de toxicologische gegevens van de parameter tert-butyl alcohol (TBA) in het kader van grondwaterverontreiniging. Deze gegevens kunnen gebruikt worden voor het uitvoeren van risico-evaluaties | |
| 6 <i>Aantal bladzijden:</i> 28 | 7 <i>Aantal tabellen:</i> 3 |
| 8 <i>Datum publicatie:</i>
juli 2016 | 9 <i>Prijs*:</i> / |
| 10 <i>Begeleidingsgroep en/of auteur:</i> /
VITO (M. Van Holderbeke, L. Geerts, C.
Cornelis) | 11 <i>Contactperso(ο)n(en):</i>
Griet Van Gestel, Nele Bal |
| 12 <i>Andere titels over dit onderwerp:</i> / | |

U hebt het recht deze brochure te downloaden, te printen en digitaal te verspreiden, mits bronvermelding. U hebt niet het recht deze aan te passen of voor commerciële doeleinden te gebruiken.

De meeste OVAM-publicaties kunt u raadplegen en/of downloaden op de OVAM-website:
<http://www.ovam.be>

* Prijswijzigingen voorbehouden.

//

////////////////////////////////////

INHOUDSTAFEL

Samenvatting.....	7
1 INLEIDING.....	8
2 IDENTIFICATIE	8
3 OVERZICHT VAN DE TOXICOLOGIE.....	9
3.1 TOXICOKINETIEK	9
3.2 EFFECTEN BIJ KORTE TERMIJN BLOOTSTELLING	9
3.2.1 ACUTE EFFECTEN	9
3.2.2 SUB-ACUTE EN SUBCHRONISCHE EFFECTEN	9
3.3 IRRITATIE EN SENSITISATIE	10
3.4 EFFECTEN BIJ LANGE TERMIJN BLOOTSTELLING	10
3.5 ONTWIKKELINGSTOXICITEIT EN REPRODUCTIETOXICITEIT	10
3.6 EUROTOXICITEIT	11
3.7 IMMUNOTOXICITEIT	12
3.8 CARCINOGENITEIT	12
3.9 GENOTOXICITEIT	12
4 RECENTE TOXICOLOGISCHE INFORMATIE.....	12
4.1 TOXICOLOGISCHE STUDIES	12
4.2 BEOORDELINGEN	13
4.2.1 HARD ET AL. (2011)	13
4.2.2 MCGREGOR (2010)	14
4.2.3 EFSA (2011)	15
4.3 LOPENDE EVALUATIES	15
4.3.1 US-EPA	15
4.3.2 ANSES	16
5 TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN	16
5.1 CARCINOGENE CLASSIFICATIE	16
5.2 TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN	16
5.2.1 TNRCC (2001)	19
5.2.2 CAL-EPA	19
5.2.3 NJDEP	19
5.2.4 NSF	19
5.2.5 API	21
5.2.6 ECHA-DATABANK	22
6 CONCLUSIE MET BETREKKING TOT TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN	23
LITERATUURLIJST	25
LIJST VAN AFKORTINGEN.....	27
LIJST VAN TABELLEN	28



SAMENVATTING

In 2004 werd door VITO een voorstel voor een bodemsaneringsnorm voor grondwater voor tert-butyl alcohol (TBA, CAS nr. 75-65-0) uitgewerkt (Nouwen & Cornelis, 2004). Na het afronden van dit project, kwam bijkomende informatie met betrekking tot de afleiding van een orale TDI voor TBA ter beschikking. In november 2006 werd een nieuwe literaturopzoeking uitgevoerd met betrekking tot de toxicologische informatie voor TBA (OVAM, 2006). Er werd besloten om TBA als niet-carcinogeen te beoordelen, in lijn met de gevolgde benadering voor methyl tert-butyl ether (MTBE) waarvan TBA een metaboliet is en op basis van de toen meest recente reviews in de literatuur. De TDI van het Amerikaanse Petroleuminstituut (API) van 0,22 mg/kg.d (API, 2005) werd geselecteerd en omgerekend naar een bodemsaneringsnorm voor grondwater van 660 µg/l.

In voorliggend rapport werd nagegaan of er nieuwe TDI's beschikbaar waren voor TBA. Er werd een afleiding van NSF (NSF, 2003) gevonden met een TDI van 1 mg/kg.d en een afleiding in de ECHA CHEM databank (<http://echa.europa.eu>) met een DNEL van 0,3 mg/kg.d. Alle afleidingen zijn gebaseerd op de 2 jaar durende studie in drinkwater bij ratten en muizen van NTP (1995). Ook werd recente toxicologische informatie geëvalueerd.

De meest recente afleidingen zijn opgenomen in onderstaande tabel.

	NSF (2003)	API (2005)	ECHA-CHEM
POD	BMDL ₁₀ : 133 mg/kg.d	BMDL ₁₀ : 133 mg/kg.d	LOAEL: 90 mg/kg.d
eindpunt	afname niergewicht bij vrouwelijke ratten	schildklierhyperplasie bij vrouwelijke muizen	verminderde toename in lichaamsgewicht bij mannelijke ratten
onzekerheidsfactoren	10: interspecies 10: intraspecies	6,9: interspecies 10: intraspecies 10: beperkte dataset	3: LOAEL naar NOAEL 10: interspecies 10: intraspecies
TDI	1	0,22	0,3


Op basis van de beschikbare informatie kan besloten worden dat TBA op dit moment niet als een carcinogeen beschouwd moet worden (hoewel er geen officiële indeling beschikbaar is). Rekening houdend met de verschillende TDI's, de leemte in de databank voor wat betreft effecten op reproductie (ontbreken van een adequate 2-generatiestudie), en de voorziene evaluatie door US-EPA, wordt voorgesteld om de TDI van 0,22 mg/kg.d afgeleid door API en de daaruit volgende saneringsnorm van 660 µg/l te behouden.

1 INLEIDING

In 2004 werd door VITO een voorstel voor een bodemsaneringsnorm voor grondwater voor tert-butyl alcohol (TBA, CAS nr. 75-65-0) uitgewerkt (Nouwen & Cornelis, 2004). Na het afronden van dit project, kwam bijkomende informatie met betrekking tot de afleiding van een orale TDI voor TBA ter beschikking. In november 2006 werd een nieuwe literatuuropzoeking uitgevoerd met betrekking tot de toxicologische informatie voor TBA (OVAM, 2006). Er werd besloten om TBA als niet-carcinogeen te beoordelen, in lijn met de gevolgde benadering voor methyl tert-butyl ether (MTBE) waarvan TBA een metaboliet is en op basis van de toen meest recente overzichten in de literatuur. De TDI van het Amerikaanse Petroleuminstituut (API) van 0,22 mg/kg.d (API, 2005) werd geselecteerd en omgerekend naar een bodemsaneringsnorm voor grondwater van 660 µg/l.

Op vraag van OVAM is nagegaan of de voorgestelde saneringsnorm voor grondwater voor TBA moet geactualiseerd worden. Hiervoor werd eerst nagegaan of nieuwe toxicologische toetsingswaarden voor orale inname werden afgeleid door erkende instanties. Vervolgens werd ook de meest recente literatuur gescreend voor recente toxicologische informatie.

2 IDENTIFICATIE

Naam	Tert-butyl alcohol Tert-butanol 2-methyl-2-propanol 2-methylpropan-2-ol	
Afkorting	TBA	
EINECS number	200-889-7	
CAS nummer	75-65-0	
Molmassa	74,12	
Oplosbaarheid	2,3.105 mg/l (25°C)	Mackay et al. (1995)
Dampdruk	4940 Pa (25 °C)	Mackay et al. (1995)
Henry-coëfficiënt	1065 Pa.m ³ /mol (25 °C)	Mackay et al. (1995)
Log Kow	0,40	Mackay et al. (1995)
Log Koc	1,92	Mackay et al. (1995)
Structuur		Wikimedia Commons

3 OVERZICHT VAN DE TOXICOLOGIE

Het overzicht van de toxicologie in dit hoofdstuk is gebaseerd op McGregor (2010), API (2005) en EFSA (2011). In HOOFDSTUK 4 zijn een aantal afzonderlijke publicaties besproken.

3.1 TOXICOKINETIEK

Op basis van gegevens in proefdieren blijkt dat TBA vlot geabsorbeerd wordt via de orale route. Absorptie via de huid zou beperkt zijn. TBA wordt snel verdeeld naar de organen. Eliminatie verloopt vlot, maar lijkt dosisafhankelijk te zijn. Hogere dosissen hebben een langere halfwaardetijd. Bij muizen werd verzadiging in metabolisme en eliminatie gerapporteerd.

Mogelijke routes in de metabolisatie van TBA zijn directe conjugatie van de hydroxylgroep met glucuronzuur en oxidatie van één of meer van de alkylgroepen. In ratten blijken de voornaamste urinaire metabolieten te bestaan uit 2-methyl-1,2-propaandiol, 2-hydroxyisobutyraat en het veronderstelde tert-butanolsulfaat. De minder belangrijke metabolieten in ratten zijn aceton, tert- butanol en zijn glucuronide. In een experiment met 1 vrijwilliger (orale toediening) werden als belangrijkste metabolieten eveneens 2-methyl-1,2-propaandiol en 2-hydroxyisobutyraat gevonden. De minder belangrijke urinaire metabolieten waren tert-butanol (niet-geconjugerd en glucuronide) en sporen van het veronderstelde tert-butanolsulfaat. Deze informatie wordt verder ondersteund door studies met MTBE en ETBE (ethers afgeleid van tert-butanol). Excretie via faeces is laag.

3.2 EFFECTEN BIJ KORTE TERMIJN BLOOTSTELLING

3.2.1 ACUTE EFFECTEN

De acute toxiciteit van TBA is laag. In ratten en muizen werd een orale LD50 van respectievelijk 3500 mg/kg en 3600 mg/kg vastgesteld. Bij inademing van concentraties van 2000 ppm (3 dagen) of 500 ppm (5 dagen) werden significante wijzigingen in cytochroom P-450 niveaus vastgesteld in de lever, respectievelijk de nieren. In de longen werden geen wijzigingen in cytochroom P-450 vastgesteld.

3.2.2 SUB-ACUTE EN SUBCHRONISCHE EFFECTEN

In een 10 weken durende drinkwaterstudie in mannelijke ratten werden weefselveranderingen in lever en nieren vastgesteld (500 mg/kg.d). Andere weefsels werden niet onderzocht, er werden evenmin analyses uitgevoerd.

Er werden eveneens 90-dagen drinkwaterstudies uitgevoerd bij ratten en muizen (samenhangend met een 2 jaar durende studie, NTP (1995)). De belangrijkste bevindingen waren: hyperplasie en ontsteking van de urineblaas in mannelijke ratten bij 2000 mg/kg.d en in vrouwelijke ratten bij 4000 mg/kg.d, toegenomen incidentie van nefropathie bij mannelijke ratten bij alle dosissen (vanaf 250 mg/kg.d) en bij vrouwelijke ratten

bij 500, 1000 en 4000 mg/kg.d. In muizen werd hyperplasie van het overgangsepitheel van de urineblaas vastgesteld in mannelijke dieren bij 5000 en 10000 mg/kg.d en in vrouwelijke dieren bij 10000 mg/kg.d.

3.3 IRRITATIE EN SENSITISATIE

TBA veroorzaakt ernstige oogirritatie bij konijnen. Er is slechts minimale huidirritatie. TBA is niet sensitiserend.

3.4 EFFECTEN BIJ LANGE TERMIJN BLOOTSTELLING

In de 2 jaar durende drinkwaterstudie in ratten (NTP, 1995) was er een significante afname in overleving in de 420 mg/kg.d groep bij mannelijke dieren en in de 650 mg/kg.d groep bij vrouwelijke dieren. De ernst van nefropathie en het voorkomen en de ernst van nefropathie van de overgangscellen was toegenomen bij alle dosissen. Mineralisatiekernen werden vastgesteld in de renale papillen in alle dosisgroepen, het voorkomen van renale mineralisatie was significant verhoogd in de 420 mg/kg dosering van mannelijke dieren. Het voorkomen van focale hyperplasie en adenomen¹ van de niertubuli was dosis-afhankelijk verhoogd in alle mannelijke dosisgroepen, maar de verhoging was niet statistisch significant. Gecombineerd voorkomen van adenomen en carcinoomen van de niertubuli was significant in de 200 mg/kg.d dosisgroep, maar niet in de 420 mg/kg.d dosisgroep. Hyperplasie van de niertubuli was verhoogd in 1 dier van de vrouwelijke 650 mg/kg.d dosisgroep.

In de 2 jaar durende drinkwaterstudie in muizen (NTP, 1995) was er significante reductie van overleven in de 2070 mg/kg.d mannelijke dosisgroep. Het voorkomen van hyperplasie van de folliculaire cellen van de schildklier was significant verhoogd in alle mannelijke dosisgroepen (vanaf 540 mg/kg.d) en in de 1020 en 2100 mg/kg.d vrouwelijke dosisgroepen. Het voorkomen van folliculaire celadenomen was significant verhoogd in de 2100 mg/kg.d vrouwelijke dosisgroep. Het gecombineerd voorkomen van adenomen en carcinoomen van de folliculaire cellen was niet-statistisch significant verhoogd in de 1040 mg/kg.d mannelijke dosisgroep. Het voorkomen was evenwel hoger dan de hoogste incidentie in historische NTP drinkwatercontroles. Chronische ontsteking van de urineblaas was verhoogd in de 2070 mg/kg.d mannelijke dosisgroep en 2100 mg/kg.d vrouwelijke dosisgroep, terwijl hyperplasie van de overgangscellen van de urineblaas significant verhoogd was in de 2100 mg/kg.d vrouwelijke dosisgroep. Voor de mannelijke dieren kon geen NOAEL afgeleid worden, voor de vrouwelijke dieren bedroeg de NOAEL 510 mg/kg.d.

3.5 ONTWIKKELINGSTOXICITEIT EN REPRODUCTIETOXICITEIT

In een studie bij muizen, die TBA toegediend kregen tijdens dagen 6-20 van de dracht, werd verminderde prestatie op vier neurologische gedragstesten vastgesteld bij de nakomelingen (dosissen 3400 – 6400 mg/kg.d). In een tweede studie werd aan zwangere muizen 1557 mg/kg.d toegediend gedurende dag 6-18 van de dracht. Er werd een significante toename van foetale resorptie en een significante afname van het aantal levende nakomelingen vastgesteld.

¹ Adenoom: goedaardige tumor, hyperplasie: vergroting van orgaan of weefsel door abnormaal hoge celdeling, carcinoom: kwaadaardige tumor

Via een screening protocol voor effecten op ontwikkeling en reproductie werden mannelijke en vrouwelijke ratten via gavage blootgesteld aan TBA. Mannelijke ratten werden behandeld gedurende 4 weken tot paring (tot een totaal van 9 weken), vrouwelijke ratten werden behandeld gedurende 4 weken voor paring tot 21 dagen na de geboorte. Geselecteerde nakomelingen werden behandeld met dezelfde dosering als hun ouders (0, 64, 160, 400 of 1000 mg/kg.d) F0 ratten (ouderdieren) vertoonden tijdelijke symptomen van milde of matige toxiciteit, met inbegrip van ataxie en lethargie in de 400 en 1000 mg/kg.d groep. In de 1000 mg/kg.d groep werd bij de vrouwelijke dieren een verminderde gewichtstoename gezien tot het einde van de dracht, waarna voederinname gereduceerd was en paradoxaal toenam tegen het einde van de lactatieperiode (wat mogelijk een gevolg was van deficiëntie in de lactatie). Er werden geen effecten gezien op paring of vruchtbaarheid in de F0 ratten. Er was significante sterfte rond de geboorte bij de nakomelingen van de 1000 mg/kg.d groep. Ook was er afgenomen overleving van de pups. De auteurs besloten tot een NOAEL van 160 mg/kg.d (de effecten op niergewicht in mannelijke ratten werden niet als relevant voor de risicobeoordeling beschouwd, dit wordt ondersteund door McGregor (2010)).

Intraperitoneale toediening van TBA aan gecastreerde ratten veroorzaakte een afname in plasma luteïniserend hormoon (LH) waarbij TBA op molaire basis ongeveer 4 maal meer potent was dan ethanol. In muizen behandeld met dosissen tot 2000 mg/kg (gavage, eenmalig) werd geen afname van testosteron vastgesteld; voorafgaandelijk werd het testosterongehalte verhoogd door het toedienen van CHG-hormoon. Er werd een gewichtstoename in de testikels van ongeveer 14 % gerapporteerd bij 1000 en 2000 mg/kg.d, maar niet bij 500 mg/kg. Er werd eveneens een toename vastgesteld van loslatende tubuli. Dit resultaat is in tegenspraak met de in vitro bevinding dat TBA de testosteronsecretie in geïsoleerde Leydig-cellen afkomstig van ratten reduceert.

De oestrogeencyclus bleef onveranderd bij drinkwaterconcentraties tot 20 mg/ml, maar was duidelijk verlengd bij 40 mg/ml.

TBA werd toegediend in melkvoeding aan pasgeboren ratten op dagen 4 – 7 na de geboorte en vervolgd door melkvoeding tot dag 18 (gemiddelde dosissen 1440, 2160, 600 en 2690 mg/kg.d). Er werd microcefalie vastgesteld in de behandelde groepen (idem voor de behandeling met ethanol).

3.6 EUROTOXICITEIT

In een 13 weken inhalatiestudie bij ratten was het belangrijkste klinische symptoom vermagering (2100 ppm, vrouwelijke dieren). Hypoactiviteit, als teken van neurotoxiciteit, werd slechts tijdens één observatieperiode vastgesteld.

Tijdens de 2 jaar durende drinkwaterstudie bij ratten en muizen werd alleen een toegenomen hyperactiviteit vastgesteld bij de 10 mg/ml gedoseerde vrouwelijke ratten (650 mg/kg.d).

Muizen die TBA dampen inademden gedurende 1 – 9 dagen (3700 – 5900 mg/m³) ontwikkelden afhankelijkheid en terugtrekrespons vergelijkbaar met deze gevonden in ratten.

Oudere studies met ratten stelden intoxicatie en afhankelijkheid vast bij toediening van TBA in concentraties van 2 – 3 % in drinkwater.



worden als niet-bindend aan de androgeenreceptor, negatief voor effecten op testosteron en estradiol in de steroïdogene test, en als niet-inhibitoren voor aromatase activiteit. Daarnaast werden ook drie 14 dagen durende in vivo testen uitgevoerd bij Sprague-Dawley ratten (gavage, 400 – 1500 mg/kg.d). Hierbij werden geen duidelijke, consistente en statistisch significante vaststellingen gedaan bij metingen van steroïdhormonen en aromatase- activiteit evenals van mRNA gemeten in lever en testis microsomen. Dit wijst erop dat het onwaarschijnlijk is dat MTBE rechtstreeks interageert met het endocrien systeem. Er werden wel bewijzen gezien van achterliggende systemische effecten, zoals verminderde gewichtstoename, toegenomen gewicht van de bijnier en verhoogde corticosteron-niveaus. Deze wijzen op een meer algemene stress-respons.

Sgambato et al. (2009) voerden in vitro testen uit op fibroblasten (ratten) om het verschil te zien tussen de effecten van MTBE en TBA. Zowel MTBE als TBA kunnen celgroei inhiberen in vitro, maar ze doen dit volgens een verschillend mechanisme. Ook kunnen MTBE en TBA DNA-schade veroorzaken (oxidatieve DNA-schade en nucleair DNA-fragmentatie), die evenwel kan hersteld worden door DNA-herstelmechanismen. De relevantie van deze bevindingen voor in vivo blootstelling moet nog verder onderzocht worden.

4.2 BEOORDELINGEN

4.2.1 HARD ET AL. (2011)

Toxicologische toetsingscriteria voor TBA zijn tot nu toe alle gebaseerd op de NTP-studie uit 1995 (NTP, 1995). De belangrijkste resultaten uit deze studie waren toen:

- Accumulatie van hyaline² druppels in de 13 weken durende studie;
- 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten:
 - Niertumoren (niertubuli) en toegenomen nefropathie bij mannelijke ratten
 - Hyperplasie van overgangscellen in het nierepitheel en aanwezigheid van minerale afzettingen bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

Omwille van de onzekerheid over de werkingsmechanismen, besloot het rapport dat er geen duidelijke conclusies konden getrokken worden met betrekking tot het voorkomen van niertumoren in dieren die gedurende 2 jaar aan TBA blootgesteld werden. NTP besloot evenwel dat er enige aanwijzingen waren voor carcinogeniteit in mannelijke ratten.

Een onafhankelijke werkgroep (Pathology Working Group, PWG) werd georganiseerd om de sinds de NTP-studie uit 1995 beschikbaar gekomen informatie rond werkingsmechanisme te gebruiken bij de interpretatie van de NTP-studie. Het resultaat van deze PWG is gepubliceerd in Hard et al. (2011). De doelstelling van de PWG was om na te gaan of de vragen rond werkingsmechanisme verantwoordelijk voor de ontwikkeling van

² Hyaline druppels: apicale cytoplasma blaasjes die een opeenstapeling van amorfe materialen bevatten omgeven door een membraan

tumoren in de niertubuli kunnen beantwoord worden in het licht van de toenemende informatie over hyaline druppel nefropathie en chronische progressieve nefropathie (CPN).

Met betrekking tot relevantie van de niertumoren naar mensen werd nagegaan of α 2u-g³ nefropathie een rol speelt in het werkingsmechanisme. Hierbij volgde de werkgroep de richtlijnen van US-EPA en IARC en kwam tot de conclusie dat TBA voldoet aan alle criteria voor niertoxiciteit en tumorigene eigenschappen via het α 2u-g nefropathie mechanisme. De data toonden ook een sterke relatie tussen verergering van chronische progressieve nefropathie en het voorkomen van tumoren in de niertubuli. Deze relatie is meer waarschijnlijk bij lage tot gemiddelde dosissen (waar geen α 2u-g werkingsmechanisme gevonden werd). Bij hoge dosissen spelen in mannelijke dieren zowel CPN als α 2u-g een rol, terwijl bij vrouwelijke dieren wel een verhoogde CPN werd gezien, maar geen α 2u-g nefropathie of tumoren voorkwamen.

In mensen is er geen tegenhanger voor één van beide wegen. Alfa2u-g is een eiwit specifiek voor ratten. Op gelijkaardige wijze is er geen menselijke nierziekte die de combinatie of het patroon van histologische wijzigingen toont die ratten CPN kenmerkt, ook is er geen menselijke nefropathie die gecontroleerd wordt door fysiologische factoren die CPN beïnvloeden. De auteurs besloten daarom dat de werkingsmechanismen die verantwoordelijk zijn voor nierkanker in mannelijke ratten, niet relevant zijn voor mensen.

4.2.2 MCGREGOR (2010)

McGregor (2010) publiceerde een uitgebreid overzicht van de toxicologie van TBA. De auteurs vatten de toxiciteit van TBA als volgt samen:

- TBA heeft een lage toxiciteit in ratten. Irritatie van de ogen (konijnen) kan ernstig zijn. Indicaties van neurotoxiciteit treden op bij hoge dosissen (ongeveer 840 mg/kg.d).
- Niertoxiciteit specifiek voor mannelijke ratten was afhankelijk van de interactie met alfa2u-globuline. Verergering van chronische progressieve nefropathie werd eveneens vastgesteld. Bij hoge dosissen werd toxiciteit van de blaas vastgesteld, vooral in mannelijke dieren (zowel ratten als muizen). Er werden ook milde effecten op levergewicht en wijzigingen in leverenzymen gevonden.
- Er is geen TBA-specifieke toxiciteit op reproductie en ontwikkeling. Vertraagde postnatale psychomotorische ontwikkeling trad op bij hoge dosissen in muizen, waarbij in de moederdieren ook verminderde toename in lichaamsgewicht gevonden werd en waarbij ook toegenomen perinatale sterfte optrad.
- TBA is niet genotoxisch of mutageen.
- Toegenomen incidentie van tumoren in de niertubuli bij ratten is specifiek voor (mannelijke) ratten. Er werd ook toegenomen incidentie van schildklier folliculaire cel-adenomen vastgesteld in vrouwelijke muizen (2 jaar studie). Het is mogelijk dat deze niet eenduidig gerelateerd zijn aan TBA blootstelling. Er is geen bewijs dat TBA rechtstreekse toxiciteit voor de schildklier vertoont en een genotoxisch werkingsmechanisme wordt niet ondersteund aangezien TBA geen mutageen is.

³ α 2u-g: alfa2u-globuline

4.2.3 EFSA (2011)

EFSA (2011) liet een evaluatie uitvoeren van 32 smaakstoffen voor gebruik in of op voedingsmiddelen. Hieronder viel ook TBA (FL-n°: 02.052 – 2-methylpropan-2-ol). EFSA besloot dat er dubbelzinnig bewijs is voor de genotoxiciteit van TBA in enkele in vitro testen, maar dat de in vivo testen duidelijk negatief waren tot de maximale verdragen dosis. Het geheel van de gegevens en het ontbreken van structuurwaarschuwingen voor genotoxiciteit geven geen reden tot bezorgdheid voor in vivo genotoxiciteit (de effecten in ratten en muizen zijn waarschijnlijk het gevolg van een drempelmechanisme). Het EFSA panel besloot ook dat de tumoren in muizen secundair zijn aan de folliculaire celhyperplasie (dus volgen op).

EFSA vergeleek de mTAMDI⁴ (modified Theoretical Added Maximum Daily Intake) met de TTC (Threshold of Toxicological Concern). Ook werd de MSDI⁵ (Maximised Survey-derived Daily Intake) berekend:

MSDI = 0,012 µg/capita/d

mTAMDI = 3900 µg/persoon.d

TTC = 540 µg/persoon.d

Op basis van de vergelijking van de MSDI met de TTC werd beslist dat TBA geen aanleiding geeft tot bezorgdheid met betrekking tot de veiligheid.

4.3 LOPENDE EVALUATIES

4.3.1 US-EPA

US EPA (<http://www.epa.gov/iris/>) heeft in 2013 een ontwerpdocument opgesteld met data ter voorbereiding van een toxicologische beoordeling van TBA (US-EPA, 2013). Dit document bevat informatie over de gevolgde werkwijze bij de literatuur review, tabellen met voorlopige resultaten en dosis-respons gegevens resulterend uit het literatuuroverzicht. Het document bevat geen conclusies over de identificatie van gevaren. Het document zal na een publieke consultatie gebruikt worden om een toxicologische beoordeling van TBA uit te voeren. De planning hiervoor is nog niet bekend.

⁴ Innameschatting voor smaakstoffen gebaseerd op de normale gebruiksniveaus gerapporteerd door de industrie (EFSA, 2004)

⁵ Innameschatting op basis van jaarlijkse productievolumes met veronderstelling dat dit getal 60 % van het gebruik in voeding weergeeft als gevolg van onderrapportage en dat 10 % van de EU-populatie uit 'gebruikers' bestaat (SCF, 1999)



4.3.2 ANSES

Anses (<https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>) zal in 2015 werken aan het opstellen van toxicologische referentiewaarden voor TBA.

5 TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN

5.1 CARCINOGENE CLASSIFICATIE

De informatie gevonden bij de geraadpleegde instanties is opgenomen in Tabel 1.

Instantie	Indeling
IARC	geen indeling
EU C&L	geen indeling (aanwijzingen, maar onvoldoende gegevens voor classificatie)
US-EPA	geen indeling
NTP	geen indeling

Tabel 1: Informatie over de carcinogene indeling van TBA

EFSA (EFSA, 2011) besloot dat de carcinogene effecten in mannelijke ratten en muizen waarschijnlijk het gevolg zijn van drempelmechanismen. Hierbij werd rekening gehouden met de duidelijke afwezigheid van een genotoxisch vermogen in vivo en met de afwezigheid van chemische structuren die op mogelijke genotoxiciteit wijzen. Ze besloot ook dat de tumoren in muizen secundair blijken te zijn aan de folliculaire cel hyperplasie (schildklier), die waargenomen werd in alle mannelijke dosisgroepen en in de middelste en hoge dosisgroepen van de vrouwelijke dieren.

5.2 TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN

Een overzicht van de toxicologische toetsingswaarden voor orale inname is gegeven in Tabel 2. Voor de actualisatie werd opnieuw beperkt tot waarden voor orale inname. Er werd eerst informatie opgezocht via volgende bronnen:

- WHO – drinking-water guidelines:
- INCHEM-databank
- EFSA
- US-EPA IRIS
- US-EPA PPRTV
- ATSDR
- Cal-EPA OEHHA
- Anses

- RIVM
- Duitsland
- Health Canada

Geen van deze instanties heeft voor TBA (nieuwere) toxicologische toetsingswaarden gepubliceerd. Bij de instanties, die in het OVAM-document van 2006 reeds opgenomen zijn, blijven de gepubliceerde toetsingswaarden dezelfde. Zoals hierboven aangegeven, heeft US-EPA een ontwerprapport waarin de toxicologische informatie is samengevat (niet te citeren) en voorziet Anses de afleiding van VTR-waarden.

Hoewel de DNEL's⁶ en DMEL's⁷ die gepubliceerd worden op de ECHA-website normaal gezien niet gebruikt worden bij de normering, omwille van gebrek aan peer review en transparantie en omwille van vaak zeer hoge waarden voor de DNEL's, zijn de voor TBA beschikbare waarden toch meegenomen in de hiernavolgende bespreking.

Er is ook via een google-opzoeking gezocht op de trefwoorden:

RfD en 75-65-0, RfD en t-butanol, RfD en 2-methyl propan-2-ol

TDI en 75-65-0, ADI en 75-65-0

MTR en t-butanol, MTR en 75-65-0

Dit resulteerde in de publicatie van NSF (2003). Voor Duitsland (UBA, 2010) werd een DWPLL⁸ teruggevonden van 500 µg/l. Een DWPLL wordt berekend uit de TDI met 2 liter drinkwaterinname, 60 kg lichaamsgewicht en 10 % toekenning van de TDI aan drinkwater. Indien op deze wijze teruggerekend wordt, heeft men hier een TDI van ong. 165 µg/kg.d gebruikt. Omwille van het ontbreken van achtergrondinformatie wordt deze TDI niet meegenomen in de discussie over de selectie van een toetsingswaarde in hoofdstuk 5.

⁶ DNEL: Derived No Effect Level, waarde vergelijkbaar met een TDI

⁷ DMEL: Derived Minimal Effect Level, waarde overeenkomend met een verwaarloosbaar risico voor kankerverwekkende stoffen, bij afwezigheid van een drempel

⁸ DWPLL: Drinking Water Positive List Limit-Werte



Instantie/ organisatie	Datum	TDI/RfD (mg/kg.d)	Hellingsfactor (mg/kg.d) ⁻¹	Point of Departure (POD)	Referentie	Beschouwde eindpunt	Toegepaste veiligheidsfactor
TNRCC	2001	0,09	-	NOAEL: 90 mg/kg.d	NTP (1995)	mannelijke ratten eindpunt onduidelijk	10: interspecies 10: intraspecies 10: beperkte dataset
Cal EPA	1999	-	3,0.10 ⁻³ (⁹)	LED ₁₀ : 30,4 mg/kg.d	NTP (1995)	mannelijke ratten adenoma's/carcinoma's	geen lineaire extrapolatie (0,1/30,4)
NJDEP	1997	0,0175	-	LOAEL: 175 mg/kg.d	NTP (1995)	vrouwelijke ratten nefropathie	10: LOAEL naar NOAEL 10: interspecies 10: intraspecies 10: groep C carcinogenen
NSF	2003	1	-	BMDL ₁₀ :133 mg/kg.d	NTP (1995)	absolute en relatieve afname in nieraanleg bij vrouwelijke ratten	10: interspecies 10: intraspecies
API	2005	0,22	-	BMDL ₁₀ : 153 mg/kg.d	NTP (1995)	vrouwelijke muizen schildklierhyperplasie	6,9: interspecies 10: intraspecies 10: beperkte dataset
ECHA	?	0,3*	-	LOAEL: 90 mg/kg.d	Lindamood (1992), NTP (1995)	mannelijke ratten, verminderde toename lichaamsgewicht	3: LOAEL naar NOAEL 10: interspecies 10: intraspecies

Tabel 2: Overzicht van toxicologische toetsingswaarden

* DNEL geldig voor de algemene bevolking (registranten moeten ook waarden afleiden voor arbeiders)

⁹ Komt overeen met 0,003 mg/kg.d bij een extra levenslang kankerrisico van 1/10⁵



5.2.1 TNRCC (2001)

TNRCC is tegenwoordig TCEQ (Texas Commission on Environmental Quality). Zij gebruiken nog steeds de RfD van 0,09 mg/kg.d uit 2001 (<http://www.tceq.state.tx.us/remediation/trrp/trrppcls.html>). Het onderbouwingsdocument is niet terug te vinden op hun website.

5.2.2 CAL-EPA

Cal-EPA ging in 1999 uit van de gegevens voor het ontstaan van kankers in ratten (NTP-studie) en gebruikte de lineaire dosis-responsbenadering (hellingsfactor) omdat de data beperkt waren en er geen werkingsmechanisme vastgesteld werd.

5.2.3 NJDEP

Het New Jersey Department of Environmental Protection gebruikt nog steeds dezelfde RfD-waarde. Het onderbouwingsdocument is niet meer terug te vinden op hun website.

5.2.4 NSF

Het document van NSF International (NSF, 2003) is terug te vinden op de website van het California Department of General Services en werd in het OVAM-document voor TBA (OVAM, 2006) niet besproken.

Voor wat betreft de orale effecten kwam NSF tot de NOAEL- en LOAEL-waarden uit orale studies in Tabel 3. NOAEL's en LOAEL's voor inhalatie zijn ook opgenomen in het document, maar worden hier niet overgenomen omdat ze verder niet gebruikt worden. De meest kritische effecten waren neurotoxiciteit in de ouderdieren en afgenomen foetusgewicht bij een 2-generatie reproductietest van MTBE, de geschatte NOAEL bedroeg 140 mg/kg.d (studie: Bevan et al. (1997)). De effecten op mannelijke ratten werden als niet-relevant beschouwd voor de mens (hyaline druppel accumulatie in de subchronische test en alfa2u-g gerelateerde effecten in de chronische test).

Met betrekking tot carcinogeniteit besloot NSF dat de data onvoldoende waren om het humane carcinogene vermogen vast te stellen voor TBA. Er waren geen geschikte of betrouwbare epidemiologische studies en de lange-termijn dierenstudies gaven resultaten met geen (nieren bij mannelijke ratten) of discutabele (schildklierhyperplasie, adenomen en carcinnen) relevantie voor de menselijke gezondheid.

////////////////////////////////////

Studiotype	Blootstellingsroute	NOAEL (mg/kg.d)	LOAEL (mg/kg.d)	Kritische effecten	Referenties
Subchronisch (Fisher 344/N ratten)	oraal, drinkwater	niet vastgesteld (M of F)	niet relevant (M) 290 (F)	toegenomen gewicht van de nieren in M en F, nefropathie in F	Lindamood et al. (1992); NTP (1995)
Subchronisch (B6C3F₁ muizen)	oraal, drinkwater	640 (M) 1660 (F)	1590 (M) 6430 (F)	hypoactiviteit in M, verminderde toename in lichaamsgewicht en toename in niergewicht in F	Lindamood et al. (1992); NTP (1995)
Chronisch (Fisher 344/N ratten)	oraal, drinkwater	niet vastgesteld (M) 133 (BMDL ₁₀ – F)	niet vastgesteld (M) 180 (F)	toename in niergewicht en nefropathie (F)	Cirvello et al. (1995); NTP (1995)
Chronisch (B6C3F₁ muizen)	oraal, drinkwater	niet vastgesteld (M) 510 (F)	540 (M) 1020 (F)	folliculaire celhyperplasie van de schildklier	Cirvello et al. (1995); NTP (1995)
Ontwikkeling (CBA/J en C57BL/6J muizen)	oraal, gavage	niet vastgesteld	1560	toegenomen resorptie en verminderd aantal levende foetussen per worp	Faulkner et al. (1989)

Tabel 3: NOAEL- en LOAEL-waarden voor orale inname van TBA volgens NSF (2003)

M : mannelijke dieren ; F : vrouwelijke dieren



De chronische NTP-studie werd beschouwd als de sleutelstudie met de niereffecten in vrouwelijke ratten en de hyperplasie van de folliculaire cellen van de schildklier bij muizen als kritische effecten. Bescherming tegen hyperplasie beschermt volgens de auteurs ook tegen adenomen en carcinomen van de folliculaire cellen.

Op de LOAEL van 180 mg/kg.d voor vrouwelijke ratten (niereffecten) werd een benchmark dosis berekening uitgevoerd, resulterend in een BMDL10 van 133 mg/kg.d. Deze waarde werd gebruikt voor afleiding van de RfD met een onzekerheidsfactor van 10 (interspecies) * 10 (intraspecies), resulterend in 1,3 mg/kg.d.

De LOAEL in mannelijke muizen (hyperplasie) werd niet gebruikt omdat geen dosis-respons gevonden werd en er geen progressie was naar carcinomen of adenomen bij de LOAEL. Bij de vrouwelijke muizen, die iets minder gevoelig waren, werd wel een dosis-respons vastgesteld en beperkte progressie tot adenomen bij de lage dosis. Via benchmark modellering werd een BMDL10 van 150 mg/kg.d berekend. Dit werd omgerekend naar een RfD met een onzekerheidsfactor van 1 (interspecies)¹⁰ * 10 (intraspecies), resulterend in 15 mg/kg.d.

De laagste waarde werd weerhouden (afgerond 1 mg/kg.d)

5.2.5 API

Met betrekking tot de interpretatie van de folliculaire celhyperplasie en de vorming van schildklieradenomen in muizen volgde API (2005) de richtlijnen van US-EPA (1998). API besloot dat het niet waarschijnlijk is dat TBA een carcinogeen is voor mensen (patroon van hyperplasie en adenomen in de schildklier, alleen goedaardige tumoren in 1 sexe en species, geen mutageniteit of genotoxiciteit suggereert een niet-lineair mechanisme, werkingsmechanisme is onzeker waardoor de relevantie voor de mens ook onzeker is).

Het voorkomen van adenomen in mannelijke en vrouwelijke muizen en het voorkomen van hyperplasie van de schildklier in beide geslachten werd geselecteerd voor benchmark dosismodellering. De laagste BMDL10 was deze voor hyperplasie van de schildklier bij vrouwelijke muizen (BMDL10 = 153 mg/kg.d). Deze waarde werd weerhouden voor de afleiding van de RfD. Er werd een omrekening uitgevoerd voor verschillen in lichaamsgewicht (lichaamsgewicht tot de macht ¾, resulterend in een factor 6,9 waardoor de BMDL10 gedeeld werd. Deze omrekening weerspiegelt de factor voor verschillen in toxicokinetiek (BMDL10,adj = 22 mg/kg.d). Voor de toxicodynamiek werd een factor 1 toegepast omdat mensen waarschijnlijk minder gevoelig zijn voor het vermelde schildkliereffect (US-EPA, 1998). De intraspecies-factor bedroeg 10. Er werd bijkomend een onzekerheidsfactor voor beperkingen in de databank toegepast omwille van het ontbreken van een 2-generatie reproductiestudie (NSF argumenteert dat de 2-generatie reproductiestudie van MTBE (Bevan et al. (1997)) waarin TBA als metaboolieet mee opgevolgd werd hiervoor kan gebruikt worden).

¹⁰ De waarde van 1 is gekozen omdat volgens US-EPA (1998) mensen minder gevoelig zouden zijn voor folliculaire cel tumoren van de schildklier dan knaagdieren. Omwille van dit gegeven worden mensen en knaagdieren als even gevoelig beschouwd.



(API vermeldt wel dat alle mannelijke en vrouwelijke dieren statistisch significante toenames in absoluut en relatief niergewicht vertoonden bij week 13. Anderzijds waren er geen verschillen in overleving tussen controle en behandelde dieren, reden waarom multistage modellering werd gebruikt voor de BMDL10 berekening op basis van schildkliereffecten).

5.2.6 ECHA-DATABANK

De registrator in ECHA-chem selecteerde een LOAEL van 90 mg/kg.d (1,25 mg/l) voor toxiciteit bij herhaalde toediening als basis voor de DNEL. De LOAEL is afkomstig uit een 2 jaar durende drinkwaterstudie bij ratten (Lindamood et al., 1992; NTP, 1995). Als meest gevoelige eindpunt werd de verminderde toename in lichaamsgewicht bij mannelijke ratten genomen (15 % lager dan in de controledieren). (In NTP (1995)) wordt gesproken over een lichte invloed op de toename in lichaamsgewicht en worden de effecten op schildklier en nieren als de belangrijkste effecten beschouwd; in US-EPA (2013) wordt aangegeven dat de statistische significantie van het effect niet bepaald werd door de auteurs van de studie).

De NOAEL voor reproductietoxiciteit in de ECHA-databank is 400 mg/kg/d. Met een veiligheidsfactor van 300 (100 voor intra- en interspecies, 3 voor databank omwille van het ontbreken van een 2-generatiestudie) geeft dit een DNEL van 1,3 mg/kg/d. wat hoger is dan de DNEL voor lager lichaamsgewicht na herhaalde blootstelling (0,3 mg/kg/d.). Het kiezen voor de laagste DNEL is in overeenstemming met de REACH Guidance.

Bij de discussie over gegevens in ECHA CHEM moet gewezen worden op het feit dat het gegevens zijn zoals ze door de registrator zijn ingediend, en dat het registratiedossier van TBA nog niet is onderworpen aan een evaluatie door een EU-lidstaat.

TBA is opgenomen in het Community Rolling Action Plan (CoRAP) voor evaluatie door de lidstaten (hier: Groot-Brittannië). De reden voor opname is de bezorgdheid voor carcinogeniteit (verdere evaluatie van het werkingsmechanisme voor niercarcinogeniteit in ratten, verdere evaluatie van schildklieradenomen in muizen) en genotoxiciteit (niet genotoxisch in de meeste studies, genotoxisch in 1 S. typhimurium studie met metabolische activatie), evenals de hoge RCR¹¹ .

¹¹ RCR: risk characterization ratio – verhouding van dosis tot DNEL



6 CONCLUSIE MET BETREKKING TOT TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN

Op basis van de verzamelde informatie wordt voorgesteld om TBA als een niet-carcinogeen te beschouwen (zoals ook voor de huidige grondwatersaneringsnorm het geval is). De twee meest recente afleidingen zijn deze van API (2005) en NSF (2003). Geen van beide afleidingen is als een primaire (peer reviewed, van erkende internationale instanties) referentie te beschouwen. In beide documenten is vertrokken van dezelfde toxicologische studie, maar werd een ander eindpunt als meest gevoelig gekozen. De berekende benchmark dosissen liggen dicht bij elkaar. De afgeleide TDI verschilt een factor 5 omwille van de verschillen in gebruikte veiligheidsfactoren. Dit komt deels door het andere eindpunt, maar ook door andere beslissingen naar gevoeligheid en beperkingen in de databank.

– Veiligheidsfactor interspecies extrapolatie

NSF evalueerde zowel de niereffecten bij ratten (BMDL10 = 133 mg/kg.d) als de hyperplasie bij muizen (BMDL10 = 150 mg/kg.d). Voor dit laatste eindpunt gebruikten ze een interspeciesfactor van 1 omdat mensen niet gevoeliger zouden zijn voor dit eindpunt. API daarentegen gebruikte voor hyperplasie een interspeciesfactor 6,9 omdat ze de argumentatie van gelijke gevoeligheid alleen toepaste op de toxicodynamiek en niet op de toxicokinetiek (voor dit laatste gebruikte API een schaling op basis van lichaamsgewicht tot de macht 3/4de, op basis van US-EPA richtlijnen (US-EPA, 2011)). Zouden we deze factor ook toepassen bij NSF dan komt de TDI voor hyperplasie op $150 / (6,9 \cdot 10) = 2$ mg/kg.d wat nog hoger is dan de waarde voor niereffecten.

– Veiligheidsfactor voor onvolledige databank

NSF hanteerde een factor 1 voor de volledigheid van de databank. Zij baseerden zich hierbij op beschikbare criteria (NSF/ANSI 60 en 61) die stellen dat data beschikbaar moeten zijn voor 5 essentiële studies: 2 chronische (≥ 13 weken) in verschillende species, 1 2-generatie reproductiestudie, 2 studies naar ontwikkelingstoxiciteit in verschillende soorten). Indien verschillende, maar niet alle, van de 5 studies beschikbaar zijn, zou een factor 3 moeten overwogen worden. Een factor 10 zou moeten overwogen worden indien meerdere studies niet beschikbaar zijn. Voor de 2-generatiestudie verwijzen ze naar Bevan et al. (1997) die een studie uitvoerden op MTBE (inhalatie) met TBA als metabooliet. De metabolisatie van MTBE naar TBA is waarschijnlijk niet volledig, zodat men in feite met een lagere dosis TBA te maken heeft. Zo toonden Amberg et al. (2001) aan dat bij 3 vrijwilligers blootgesteld aan MTBE via drinkwater (oraal) een 30 % van de dosis uitgescheiden werd via uitademing. Hiervan was 26 % onder de vorm van MTBE en 6 % onder de vorm van TBA. In urine wordt nauwelijks MTBE uitgescheiden. Bij een 4 uur durende inademingsstudie bij vrijwilligers werd 52 % van het geabsorbeerde MTBE terug uitgedemd in een periode van 44 uur na blootstelling (Vainiotalo et al., 2007).

API hanteerde een factor 10 voor de volledigheid van de databank omwille van het ontbreken van de 2-generatie reproductiestudie.

McGregor (2010) vermeldt de studie van HLS (2004) die de effecten van TBA op reproductie en ontwikkeling evalueerde in ratten (niet publiek beschikbare studie). Het gaat hierbij om een OECD 421 screening studie. Hierbij werd aan 12 mannelijke en 12 vrouwelijke Sprague-Dawley ratten TBA

////////////////////////////////////

toegediend via gavage voor en na paring. Nakomelingen kregen gedurende nog 1 week TBA toegediend. Uit de gegevens werd afgeleid dat effecten op de nakomelingen alleen optraden indien er ook toxiciteit was bij de ouderdieren. Door de auteurs werd een NOAEL van 160 mg/kg.d afgeleid (toename in niergewicht bij de ouderdieren). In ECHA CHEM is de NOAEL voor reproductietoxiciteit in deze studie gelijk aan 400 mg/kg.d.

Volgens de REACH richtlijnen moet de OECD 421 studie bekeken worden als een in vivo screening en niet als een vervanging voor de reproductiestudies OECD 414 en 416. Een positief resultaat in de OECD 421 kan gebruikt worden voor berekening van een DNEL, maar een extra veiligheidsfactor van 2 – 5 is nodig om rekening te houden met de lagere gevoeligheid van de studie (tenzij kan aangetoond worden dat de lagere gevoeligheid niet relevant is voor het effectmechanisme van de stof).

– Conclusie

Uit bovengaande blijkt dat een extra factor 3 voor onvolledigheid van de databank verantwoord is omwille van het ontbreken van een adequate 2-generatiestudie. Dit zou de TDI van NSF verlagen naar 0,3 mg/kg.d en de TDI van API verhogen naar 0,74 mg/kg.d. Anderzijds komt de registrator van TBA voor REACH tot een DNEL van 0,3 mg/kg.d op basis van een ander eindpunt, met name lichaamsgewicht (waarvan de statistische significantie niet gekend is). De LOAEL voor lichaamsgewicht ligt lager dan de BMDL10 voor effecten op de nier en de schildklier. Omdat we vaststellen dat DNEL's in de ECHA-databank over het algemeen hoger liggen dan TDI's en RfD's, gezien de overwegingen hierboven in verband met de volledigheid van de databank en de voorziene evaluatie van TBA door US-EPA, stellen we voor om de eerder voorgestelde TDI van 0,22 mg/kg.d en de daarmee afgeleide saneringsnorm voor grondwater van 660 µg/l te behouden.

De noodzaak om de gecombineerde effecten van TBA en MTBE in rekening te brengen wordt in een aparte studie meegenomen. Gezien het feit dat metabolisme van MTBE via TBA verloopt, moet dit zeker geëvalueerd worden.



LIJST VAN AFKORTINGEN

BMDL ₁₀	Benchmark Dose Low (bij 10 % effect)
C&L	Classification and Labelling
CPN	Chronische progressieve nefropathie
DMEL	Derived Minimal Effect Level
DNEL	Derived No Effect Level
DWPLL	Drinking Water Positive List Limit-Werte
ETBE	Ethyl tert-butyl ether
hCG	Human choriongonadotrofine
LED ₁₀	Lowest Effect Dose (bij 10 % effect)
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MSDI	Maximised Survey-derived Daily Intake
mTAMDI	Modified Theoretical Added Maximum Daily Intake
MTBE	Methyl tert-butyl ether
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risico
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
RCR	Risk Characterization Ratio
RfD	Reference Dose
TBA	Tertiair-butyl alcohol, tert-butyl alcohol, t-butyl alcohol
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname
TTC	Threshold of Toxicological Concern
VTR	Valeurs Toxicologiques de Référence

LIJST VAN TABELLEN

Tabel 1: Informatie over de carcinogene indeling van TBA

Tabel 2: Overzicht van toxicologische toetsingswaarden

Tabel 3: NOAEL- en LOAEL-waarden voor orale inname van TBA volgens NSF (2003)

////////////////////////////////////