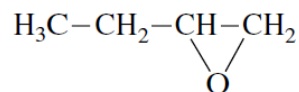


Ausgabe: November 2015

Stand: Mai 2015

1,2-Epoxybutan
(CAS-Nr.: 106-88-7)**1. AGW¹****3 mg/m³; 1 ppm****Überschreitungsfaktor (Kurzzeitwert): 2 (I)****Hautresorption: H****Schwangerschaftsgruppe: Y****2. Stoffcharakterisierung**Summenformel: C₄H₈O

Strukturformel:



Synonyme: 1,2-Butenoxid, 1,2-Butylenoxid, 1,2-Butylenepoxid, Epoxybutan, Ethylethylenoxid, 2-Ethyloxiran

Molekulargewicht: 72,12 g/Mol

CAS-Nr.: 106-88-7

Schmelzpunkt: -129,5 °C

Siedepunkt: 63,4 °C

Wasserlöslichkeit: 86,8 g/l bei 25 °C

Verteilungskoeffizient 0,68 bei 25 °C

(log P_{OW}):Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 2,99 (gerundet 3) mg/m³1 mg/m³ = 0,334 ppm

Einstufung nach Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP):

Flam. Liq. 2 (H225), Carc. 2 (H351), Acute Tox. 4 * (H332), Acute Tox. 4 * (H312), Acute Tox. 4 * (H302), Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H335)

TRGS 905: krebserzeugend Kategorie 2 (Kategorie nach Anhang VI der Richtlinie 67/548/EWG)
(Anmerkung: entspricht Kat 1B gemäß CLP)¹ mit Bemerkung X gemäß TRGS 900: kanzerogener Stoff der Kat 1A/1B

Einführung

1,2-Epoxybutan gehört zur Gruppe der 1,2-Alkenepoxide. Flüssiges oder gasförmiges 1,2-Epoxybutan wirkt schleimhautreizend. Bei dermalen Einwirkung kann es zur Resorption toxischer Mengen kommen.

Bei wiederholter Inhalation steht die lokale schleimhautreizende Wirkung an der Eingangspforte im Vordergrund (irritative, zytotoxische und genotoxische Effekte). Weiterhin wurden in Konzentrationen von 600 ppm (1800 mg/m³) über 90 Tage bei der Ratte eine reduzierte Körpergewichtsentwicklung und eine myeloische Hyperplasie im vertebrealen Knochenmark beobachtet, die möglicherweise reaktiv auf entzündliche Vorgänge in der Nasenmuschel induziert wurde. Bei Mäusen wurde bei subakuter Exposition gegenüber 800 ppm (2400 mg/m³) auch Niereneffekte beschrieben.

1,2-Epoxybutan induziert Punktmutationen und klastogene Effekte in Bakterien, Hefen und Säugerzellen.

Im Langzeit-Inhalationsversuch über 2 Jahre rief 1,2-Epoxybutan Tumoren in der Nasenhöhle und in der Lunge von männlichen Ratten hervor, nicht jedoch bei der Maus. Eine 18-monatige intragastrale Applikation von mit 0,8% 1,2-Epoxybutan stabilisiertem Trichlorethen in Dosierungen von 2,4 g/kg KG/Tag (Männchen) und 1,8 g/kg KG/Tag (Weibchen) verursachte bei der Maus im Gegensatz zu reinem Trichlorethen Plattenepithelkarzinome des Vormagens.

Die folgende Darstellung der toxikologischen Untersuchungen konzentriert sich auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes relevanten Studien. Die Methodik der Ableitung eines Grenzwertes für den Arbeitsplatz erfolgt nach AGS (1998; 2010) in Verbindung mit AGS (2013, 2014).

3. Toxikokinetik/Metabolismus

Unveröffentlichte ältere Untersuchungen an Ratten zur Kinetik und zum Metabolismus von 1,2-Epoxybutan liegen als Zusammenfassungen vor (ECHA, 2014).

Ratten inhalierten ¹⁴C-markiertes 1,2-Epoxybutan (entweder an C1-markiert oder gleichmäßig über alle C-Atome verteilt) in Konzentrationen von 50 und 100 ppm (150 und 300 mg/m³) einmalig über 6 Stunden oder bekamen die Testsubstanz in einer Dosierung von 20 mg/kg KG mit der Schlundsonde verabreicht. Die Testsubstanz wurde auf beiden Zufuhrwegen rasch verstoffwechselt und eliminiert, entweder in Form von nicht flüchtigen Metaboliten im Urin oder als abgeatmetes CO₂. Ein Großteil der wiedergefundenen Radioaktivität (80-90% der verabreichten Dosis) wurde bereits innerhalb der ersten 36 Stunden ausgeschieden. HPLC-Untersuchungen zeigten im Wesentlichen zwei Peaks unabhängig vom Zufuhrweg und an welcher Stelle die Testsubstanz markiert war (ca. 35% und 53% der im Urin bestimmten Aktivität). Die über den Urin ausgeschiedene Fraktion war allerdings bei der über alle C-Atome markierten Testsubstanz signifikant geringer als bei der C1-Markierung (12% versus 40-46%). Der Anteil, der als CO₂ abgeatmet wurde, stieg dagegen deutlich an (60% versus 27-33% bei C1-markierter Substanz). Es wurde daher vermutet, dass 1,2-Epoxybutan mit einem Akzeptormolekül am C1-Atom ein primäres Konjugat bildet, welches durch Seitenkettenoxidation abgebaut und nicht mehr im Urin wiedergefunden wird.

Die inhalative Aufnahmerate im Gleichgewichtszustand wurde in einer Inhalationsstudie an Ratten untersucht. Dieser stellt sich bereits nach 30-45 min Exposition in der Inhalationskammer ein und die Aufnahmeraten betragen 0,0433 mg/kg KG/min bei 50 ppm (150 mg/m³) und 0,720 mg/kg KG/min bei 1000 ppm (3000 mg/m³). Diese Werte entsprechen einer geschätzten Aufnahme von 15,6 bzw. 252 mg 1,2-Epoxybutan/kg KG bei einer Expositionszeit von 6 Stunden. Dies weist darauf hin, dass die toxikokinetischen Prozesse in einem Konzentrationsbereich zwischen 50 und 1000 ppm annähernd linear verlaufen (ECHA, 2014).

Weiterhin wurde die Glutathiondepletion an Ratten nach einmaliger 6stündiger inhalativer Exposition gegenüber 400, 1000 und 2000 ppm (1200, 3000 und 6000 mg/m³) in Leber und Nieren untersucht. Direkt nach der Exposition wurde der Gehalt an nicht proteingebundenen SH-Gruppen (NPSH) als Maß für den Glutathionspiegel im Gewebe bestimmt. Es wurde eine konzentrationsabhängige Reduktion an NPSH von ca. 10% bis 65% in Leber- und Nierengewebe gefunden. Das Ausmaß der Depletion war in beiden Organen vergleichbar (ECHA, 2014).

Gegenüber der mikrosomalen Epoxidhydratase aus Leberpräparationen von Mensch, Meerschweinchen und Ratte hatte 1,2-Epoxybutan keine oder eine deutlich geringere Affinität als Styroloxid, dessen Hydratisierung es nicht hemmte (Oesch, 1972). Dagegen wird die enzymatisch vermittelte Konjugation an Glutathion beobachtet. Für diese Reaktion ist 1,2-Epoxybutan in vitro deutlich aktiver als z.B. 1,2-Epoxypropan oder 1-Chlor-2,3-epoxypropan (Fjellstedt et al., 1973).

4. Akute Toxizität

Bei einmaliger oraler Behandlung von männlichen Ratten wurden bei 14-tägiger Beobachtungszeit LD₅₀ Werte von 1,41 ml pro kg Körpergewicht (ca. 1170 mg/kg KG) und ca. 900 mg/kg KG ermittelt (Weil et al., 1963; ECHA, 2014). Für die dermale LD₅₀ ergab sich nach 24-stündiger Einwirkungszeit auf die rasierte Kaninchenhaut ein Wert von 2,10 ml/kg (ca. 1757 mg/kg KG) (Smyth et al., 1962). Im Inhalationsversuch waren 4000 ppm (ca. 12 mg/l) über 4 Stunden für 1 von 6 Ratten letal. Alle 6 Tiere starben bei 8000 ppm (ca. 23,9 mg/l) (Smyth et al., 1962; ECHA, 2014).

Einmalige Exposition von je 5 männlichen und weiblichen Ratten und Mäusen gegenüber 0; 398; 721; 1420; 2050 und 6550 ppm (0; 12; 21,6; 42,5; 61,3 und 19,6 mg/l) über 4 Stunden führte zu folgenden Ergebnissen: Alle Ratten der höchsten Dosisgruppe starben noch während der Exposition. Die Tiere der anderen Gruppen überlebten. In den gegenüber 6550 und 2050 ppm exponierten Gruppen wurden Tränenfluss und Dyspnoe, in der mit 1420 ppm behandelten Gruppe wurde noch Reizung der Augenbindehäute beobachtet.

Im Falle der höchsten Dosis und bei 2050 ppm starben sämtliche Mäuse, sowie bei 1420 ppm jeweils 4 der 5 weiblichen oder männlichen Tiere. Für die LC₅₀ bei Mäusen wurde ein Wert von 944 ppm (2,8 mg/l) berechnet (NTP, 1988).

In einer weiteren akuten Studie inhalierten je 10 männliche und weibliche Ratten die Substanz als Dampf in einer analytisch bestimmten Konzentration von 6,3 mg/l über 4 Stunden. Es wurde in der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit keine Mortalität und keine Anzeichen von Toxizität beobachtet (ECHA, 2014).

5. Reizwirkung/Ätzwirkung

0,01 ml der unverdünnten Probe führten auf der Kaninchenhaut zu keiner lokalen Reizung (Weil et al., 1963).

Bei Applikation von 0,5 ml der unverdünnten Substanz unter Okklusion wirkte die Substanz an der Kaninchenhaut bei 20 bzw 1 stündiger Einwirkung stark reizend bis ätzend. Bei semiokklusiver Applikation über 4 Stunden wurden bei 2 Kaninchen dagegen keine Hautreaktionen beobachtet (ECHA, 2014).

Am Kaninchenauge bewirkte 1,2-Epoxybutan Reizungen mittleren Grades (Weil et al., 1963). In einer weiteren Studie wurden bei Applikation von 50 µl der Testsubstanz in das Kaninchenauge Reizeffekte in Form von Rötung, Schwellung und Trübung der Hornhaut beobachtet, die nach 8 Tagen reversibel waren (ECHA, 2014).

6. Sensibilisierung

1,2-Epoxybutan wirkte nicht hautsensibilisierend in einem modifizierten Maximierungstest am Meerschweinchen nach 4maliger epikutaner Induktion über 7 Tage mit 0,1 ml der unverdünnten Testsubstanz. Bei der 3. Applikation wurde zusätzlich 0,2 ml Freund's Adjuvans an der Applikationsstelle intradermal injiziert. Zwei Wochen nach der letzten Induktion erfolgte die Auslösung ebenfalls mit 0,1 ml der unverdünnten Substanz (ECHA, 2014).

7. Toxizität nach wiederholter Belastung

Erfahrungen am Menschen sind nicht dokumentiert. Bei wiederholter Inhalation werden im Tierversuch als hauptsächliche Wirkung Entzündungen und Epithelschäden an den Schleimhäuten der Atemwege beobachtet. Eine Übersicht über die vorhandenen subakuten und subchronischen Inhalationsstudien findet sich in Tabelle 1.

Subakute Toxizität

Männliche und weibliche F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse wurde in einen Zeitraum von zwei Wochen an 9 Tagen gegenüber 0, 400, 800 und 1600 ppm 1,2-Epoxybutan (0, 1200, 2400 und 4800 mg/m³) für 6 Stunden/Tag exponiert. Bis zum 3. Expositionstag starben alle Mäuse der 1600 ppm Gruppe. Eine Gewichtsreduktion ließ sich bei den männlichen und weiblichen Mäusen der 800 ppm-Gruppe (-10%) feststellen. Weiterhin schien das Wachstum der weiblichen

und männlichen Tiere bei 400 ppm noch leicht verzögert. Bei den Ratten zeigten sich keine Todesfälle. Ein reduziertes Körpergewicht wurde bei den männlichen Tieren in allen Dosisgruppen beobachtet (bis zu -20%), bei den weiblichen Tieren signifikant verändert nur in der hohen Dosisgruppe (-25%). Bei den Ratten der mittleren und hohen Dosisgruppe trat vermehrt Hornhauttrübung auf.

Bei diesen Tieren und den entsprechenden Gruppen der Mäuse wurden folgende histopathologische Befunde erhoben: Entzündliche und degenerative Veränderungen der Nasenmuscheln, sowie myeloische Hyperplasie des Knochenmarks. Die männlichen und weiblichen Ratten der gegenüber 1600 ppm exponierten Gruppen zeigten im Vergleich zu den übrigen Gruppen eine um 40% erhöhte Zahl weißer Blutkörperchen, was von den Autoren als eine sekundäre Reaktion auf die Entzündungsreaktion in der Nasenmuschel oder einem generalisiertem Stress bedingt durch die respiratorische Irritation interpretiert wurde.

Aufgrund der noch leichten Gewichtsveränderungen bei Ratte und Maus in der niedrigsten Konzentration von 400 ppm, kann diese als LOEC angesehen werden kann. Die NOAEC bezüglich irritativer Effekte im Atemtrakt liegt in dieser Studie bei 400 ppm (Miller et al., 1981).

Die Exposition (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 10 Expositionen) von je 5 männlichen und weiblichen F 344/N-Ratten und B6C3F1-Mäusen gegenüber 0, 50, 100, 200, 400, 800, 1600, 3200 und 6400 ppm (0, 150, 300, 600, 1200, 2400, 4800, 9600 und 19200 mg/m³) erbrachte in einer NTP Studie bei Ratten folgende Ergebnisse: Tod aller Tiere der höchsten Dosierungsgruppe und ebenso bis zum 3. Expositionstag in den 3200 ppm-Gruppen. Von den gegenüber 1600 ppm exponierten weiblichen Ratten starben zwei. Konzentrationen bis zu 800 ppm bewirkten eine Reduzierung des Körpergewichts (-12%). Rhinitis und pulmonale Hämorrhagien ließen sich bei den gegenüber 1600 ppm exponierten Ratten feststellen.

Bei den Mäusen starben bereits am 1. Tag alle Tiere, die gegenüber 1600 ppm oder mehr exponiert waren. 800 ppm bewirkten noch Gewichtsreduktion (ca. -10 und -12% bei männlichen und weiblichen Tieren). In dieser Konzentration wurde auch eine geringgradige Nephrose bei 2/2 männlichen und 1/2 weiblichen Tieren beobachtet (Kontrollen wurden nicht untersucht). Die NOAEC bei Ratte und Maus kann aufgrund der Körpergewichtsbefunde in beiden Spezies und der Nephrose bei der Maus auf 400 ppm und die LOAEC auf 800 ppm festgesetzt werden (NTP, 1988).

Subchronische Toxizität

Die subchronische Exposition von je 15 F 344-Ratten und B6C3F1-Mäusen beiderlei Geschlechts gegenüber 0, 75, 150 und 600 ppm (0, 225, 450 und 1800 mg/m³) 1,2-Epoxybutan (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 13 Wochen lang) führte zu keiner expositionsbedingten Sterblichkeit. Verminderte Gewichtszunahme wurde bei der hohen Dosierung beobachtet (-11% bei den männlichen und -22% bei den weiblichen Ratten; - 30% und -33% bei den männlichen und weiblichen Mäusen). In diesem Experiment ließen sich keine eindeutige Veränderungen hinsichtlich hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter feststellen. Bei den gegenüber der hohen Konzentration exponierten Ratten war die Nasenschleimhaut entzündlich verändert, das Fettgewebe reduziert und der Thymus verkleinert verbunden mit einer reduzierten Zellzahl im Cortex des Thymus. Das vertebrale Knochenmark zeigte eine

myeloische Hyperplasie an, welche möglicherweise reaktiv aufgrund der entzündlichen Prozesse in der Nasenschleimhaut induziert wurde. Ähnliche Veränderungen fielen bei den Mäusen in der hohen Dosis auf. Die NOAEC wurde in dieser Studie bei Ratte und Maus jeweils bei 150 ppm und die LOAEC bei 600 ppm gefunden (Miller, 1981).

In der NTP-Studie waren B6C3F1-Mäuse über 13 Wochen gegenüber 0, 50, 100, 200, 400 und 800 ppm (0, 150, 300, 600, 1200 und 2400 mg/m³; 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) exponiert. Die höchste Konzentration führte bei allen Tieren bereits innerhalb der beiden ersten Wochen zu Mortalität. Entzündliche Veränderungen in den Nasenmuscheln zeigten sich bei 7 von 10 weiblichen Tieren ab 100 ppm (0 in Kontrollen) und bei allen männlichen Tieren ab 200 ppm. Die NOAEC kann aufgrund der Befunde in der Nase in der nächst höheren Konzentration auf 50 ppm festgesetzt werden (LOAEC 100 ppm) (NTP, 1988).

Bei F 344/N-Ratten, die den gleichen Konzentrationen über 13 Wochen ausgesetzt waren, wurden 800 ppm von allen Tieren überlebt; Gewichtsreduktion (-23% bei männlichen Tiere und -16% bei weiblichen Tieren) und entzündliche Veränderungen im olfaktorischen und respiratorischen Epithel der Nasenschleimhaut wurden verzeichnet. Die NOAEC beträgt in dieser Studie daher 400 ppm, die LOAEC 800 ppm (NTP, 1988).

Chronische Toxizität

Ein Langzeit-Inhalationsversuch wurde mit je 50 weiblichen und männlichen F 344/N-Ratten durchgeführt (0, 200, 400 ppm; entspricht 0, 600, 1200 mg/m³; 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, 103 Wochen) und 50 weiblichen und männlichen B6C3F1-Mäusen (0, 50 und 100 ppm; entspricht 0, 150 und 300 mg/m³; 102 Wochen; sonst gleiche Bedingungen). Männliche Ratten der hohen Dosierung zeigten ab der 86. Woche im Vergleich zur Kontrollgruppe eine leichte Gewichtsreduktion (-4 bis -8%). Verminderte Gewichtszunahmen wurden bei den weiblichen Tieren der hohen Dosierung ab der 22. Woche festgestellt (-5 bis -10%). Dosisabhängig wurden bei den exponierten Ratten gehäuft entzündliche Veränderungen und epitheliale Hyper- und Metaplasien der Nasenhöhle beobachtet. Eine Atrophie des Riechepithels war ebenfalls bei den exponierten Tieren häufiger zu finden. Eine Proliferation periostaler Zellen mit vermehrter Knochenbildung der knöchernen Nasenmuscheln konnte man bei den männlichen Ratten der hohen Dosierung beobachten. Die neoplastischen Befunde sind in Abschnitt Kanzerogenität beschrieben (NTP, 1988).

Die Behandlung der Mäuse bewirkte nach der 69. Woche eine dosisabhängige Gewichtsreduktion (bis zu -10 bzw. -13% für männliche und weibliche Tiere am Versuchsende). Die Gruppen mit der hohen Dosierung zeigten eine erhöhte Mortalität (Überlebensrate: 33/50 und 9/50 für die männlichen und weiblichen Tiere versus 41/50 und 29/50 in Kontrollen), die bei den weiblichen Tieren ab der 86. Woche noch durch eine bakterielle Infektion verstärkt wurde. Bei den exponierten Tieren wurden dosisabhängig gehäuft folgende Symptome beobachtet: Empyeme, erosive, hyper- und metaplastische Veränderungen der Nasenschleimhaut, Atrophie des Riechepithels, Hyperplasie der Bowman'schen Drüsen. Neoplastische, expositionsbedingte Veränderungen waren in diesem Versuch mit Mäusen nicht zu beobachten. Aufgrund der entzündlichen Reaktionen in der Nase noch in den

niedrigen Konzentrationen beträgt die LOAEC für lokale Effekte für Ratten 200 ppm und für Mäuse 50 ppm (NTP, 1988).

Tabelle 1

Studien zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Belastung
(subakut – chronisch)

Spezies	Konzentration (ppm)	Expositions-dauer	Befunde	Referenz
Ratte (F 344)	400, 800, 1600	Subakut 6h/d, 9d/ 2 Wo.	Ab 800 ppm: reduziertes Wachstum, entzündliche/degenerative Veränderungen in der Nasenmuschel NOAEC: 400 ppm, LOAEC 800 ppm	Miller et al., 1981
Ratte (F 344/N)	400, 800, 1600, 3200, 6400	Subakut 6h/d, 5d/Wo., 14 Tage	Ab 800 ppm: reduziertes Körpergewicht, 1600 ppm: Mortalität 2/10, Rhinitis, pulmonale Hämorrhagien Ab 3200 ppm: letal NOAEC: 400 ppm, LOAEC 800 ppm	NTP, 1988
Ratte (F 344)	75, 150, 600	Subchronisch 6h/d, 5d/Wo., 13 Wochen	600 ppm: Entzündung in der Nasenschleimhaut NOAEC: 150 ppm, LOAEC 600 ppm	Miller, 1981
Ratte (F 344/N)	50, 100, 200, 400, 800	Subchronisch 6h/d, 5d/Wo., 13 Wochen	800 ppm: entzündliche Veränderungen im olfakt. und respirat. Epithel der Nasenschleimhaut NOAEC: 400 ppm, LOAEC 800 ppm	NTP, 1988
Ratte (F 344/N)	200, 400	Chronisch 6h/d, 5d/Wo., 103 Wochen	Ab 200 ppm: leichte Körpergewichtsreduktion, entzündliche Veränderungen und epitheliale Hyper- und Metaplasien der Nasenhöhle. Atrophie des Riechepithels 400 ppm: Proliferation periostaler Zellen und vermehrte Knochenbildung in Nasenmuschel. Neoplastische Befunde s. Kapitel 11 LOAEC: 200 ppm	NTP, 1988

Fortsetzung Tabelle 1

Studien zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Belastung
(subakut – chronisch)

Spezies	Konzentration (ppm)	Expositions-dauer	Befunde	Referenz
Maus (B6C3F1)	400, 800, 1600	Subakut 6h/d, 9d/2 Wo.	Ab 800 ppm: reduziertes Wachstum, entzündliche/degenerative Veränderungen in der Nasenmuschel 1600 ppm: letal NOAEC: 400 ppm, LOAEC 800 ppm	Miller et al., 1981
Maus (B6C3F1)	400, 800, 1600, 3200, 6400	Subakut 6h/d, 5d/Wo., 14 Tage	Ab 800 ppm: reduziertes Körpergewicht, Nephrose Ab 1600 ppm: letal NOAEC: 400 ppm, LOAEC 800 ppm	NTP, 1988
Maus (B6C3F1)	75, 150, 600	Subchronisch 6h/d, 5d/Wo., 13 Wochen	600 ppm: Entzündung in der Nasenschleimhaut NOAEC: 150 ppm, LOAEC 600 ppm	Miller, 1981
Maus (B6C3F1)	50, 100, 200, 400, 800	Subchronisch 6h/d, 5d/Wo., 13 Wochen	Ab 100 ppm: entzündliche Veränderungen in der Nasenmuschel 800 ppm: letal NOAEC: 50 ppm, LOAEC 100 ppm	NTP, 1988
Maus (B6C3F1)	50, 100	Chronisch 6h/d, 5d/Wo., 102 Wochen	Ab 50 ppm: Körpergewichtsreduktion, Empyeme in der Nasenhöhle, erosive, hyper- und metaplastische Veränderungen der Nasenschleimhaut, Atrophie des Riechepithels, Hyperplasie der Bowmanschen Drüsen 100 ppm: erhöhte Mortalität LOAEC: 50 ppm	NTP, 1988

8. Fortpflanzungsfähigkeit

Besondere Studien zur Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit, wie eine Ein- oder Zwei-Generationenstudie, liegen für 1,2-Epoxybutan nicht vor. Im Rahmen der subchronischen Untersuchungen an Ratte und Maus ergaben sich keine Hinweise auf schädigende Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane (Miller, 1981; NTP, 1988).

9. Fruchtschädigung

Die inhalative Exposition weiblicher Wistar Ratten (38-45 Tiere pro Gruppe) gegenüber 0, 250 oder 1000 ppm 1,2-Epoxybutan (0, 750 und 300 mg/m³) vor (7 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 3 Wochen) oder nach der Verpaarung (7 Stunden/Tag, 19 Tage) oder über beide Zeitabschnitte führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer geringen, jedoch nicht dosisabhängigen und nicht statistisch signifikanten Verminderung trächtig gewordener Tiere. Das maternale Körpergewicht war dabei in den Gruppen, die während der Gestation und auch bereits vor der Verpaarung exponiert waren, um ca. 10% reduziert. Embryotoxische Wirkungen wurden nicht nachgewiesen. Die Daten weisen auf eine NOAEC von 250 ppm für maternale Toxizität und eine NOAEC von 1000 ppm für Fetotoxizität (Sikov et al., 1980).

Nach Behandlung weiblicher Kaninchen (Weiße Neuseeländer; 24-49 Tiere pro Gruppe) mit 0, 250 oder 1000 ppm 1,2-Epoxybutan (0, 750 und 3000 mg/m³) vom Tag der Insemination bis zum 24. Tag der Gestation (7 Stunden/Tag) wurden geringe embryotoxische Effekte in Form einer leicht erniedrigten Zahl von lebenden Feten und einem Anstieg der Resorptionen in der hohen Dosierung beobachtet. Hier wurden auch erhebliche maternal-toxische Wirkungen, sowie Mortalität (14/24 versus 0/49 in Kontrollen) beobachtet. Die Fetenlänge war in den beiden überlebenden Würfen der hohen Dosierung reduziert, teratogene Effekte wurden aber nicht gesehen. Aufgrund der eingeschränkten Dokumentation der Studie ist eine weitere Bewertung der Fetotoxizität nicht möglich. Nach Ansicht der Autoren wurden keine substanzbedingten Effekte bezüglich Art und Inzidenz von morphologischen Veränderungen beobachtet (Sikov et al., 1980).

10. Genotoxizität

a) In vitro

Zur Genotoxizität von 1,2-Epoxybutan gibt es zahlreiche Untersuchungen, von denen die wichtigsten im Folgenden zusammenfassend dargestellt sind. Übereinstimmend wird berichtet, dass sich 1,2-Epoxybutan eindeutig mutagen bei Einwirkung auf Pro- oder Eukaryonten verhält.

An Bakterien, die für Basenpaar-Substitution indikativ sind (*Salmonella typhimurium* TA 100 und TA 1535), ist ein entsprechender Effekt mit und ohne S9-Mix wiederholt nachgewiesen worden (Henschler et al., 1977; Rosenkranz et al., 1979; Weinstein et al., 1981; De Flora et al., 1984; Canter et al., 1986; BASF SE, 1989; von der Hude et al., 1990; ECHA, 2014). Bei Zugabe mikrosomaler Leberenzyme wurde verringerte (Rosenkranz et al., 1979), unveränderte (De Flora et al., 1984), aber auch leicht ansteigende (Weinstein et al., 1981) mutagene Wirkung beobachtet. Eine positive Reaktion wurde auch am *Salmonella*-Stamm TA7004 ohne S9-Mix gesehen, aber nicht in einer Mischung verschiedener TA7000-Stämme (Gee et al., 1997).

Das mutagene Potential von 1,2-Epoxybutan war an Bakterien im *Salmonella typhimurium* Stamm TA1535 und bei *Klebsiella pneumoniae* geringer als das von 1,2-Epoxypropan (Castelain et al., 1995; Voogd et al., 1981). Bei *Klebsiella* wurde mit zunehmender Kettenlänge der 1,2-Alken-epoxide abnehmende Mutagenität beobachtet. 1,2-Epoxybutan induzierte mitotische Rekombination mit und ohne

Aktivierung bei *Saccharomyces cerevisiae* (Simmon, 1979) und war ebenfalls bei *S. pombe* mutagen (Migliore et al., 1982). Im Host-Mediated-Assay mit diesem Keim wurde keine mutagene Aktivität nachgewiesen (Rossi et al., 1983).

Positiv war 1,2-Epoxybutan auch im DNA-Repair-Test mit *E. coli* (De Flora et al., 1984) und es induzierte die Expression des *umu*-Gens als ein Surrogat für Genotoxizität an *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 (Nakamura et al., 1987). Ein negatives Resultat im SOS-Chromotest wird an *Escherichia coli* PQ37 berichtet (von der Hude et al., 1990). Hier wurde vermutet, dass der SOS-Chromotest nicht in der Lage ist, die Genotoxizität von schwach mutagenen Epoxiden zu erkennen.

In Säugerzellen induzierte 1,2-Epoxybutan mit und ohne metabolische Aktivierung Punktmutationen in mehreren unabhängigen Mouse Lymphoma Assays an L5178Y-Zellen und in einem HPRT-Test mit humanen lymphoblastoiden Zellen (Amacher et al., 1980; McGregor, 1987; NTP, 1988; Mitchell et al., 1988; Cochrane et al., 1991).

An CHO-Zellen induzierte 1,2-Epoxybutan ohne metabolische Aktivierung chromosomale Aberrationen in der höchsten geprüften Konzentration von 500 µg/ml (Anderson et al., 1990; NTP, 1988). Mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix) war das Ergebnis uneinheitlich. An CHO-Zellen verursachte 1,2-Epoxybutan mit und ohne ohne metabolische Aktivierung Schwesterchromatid-Austausch (Anderson et al., 1990; NTP, 1988).

In einem DNA-Reparaturtest wurden primäre Rattenhepatozyten gleichzeitig mit 1,2-Epoxybutan und ³H-Thymidin über 18-20 Stunden inkubiert (Williams et al., 1982). Die autoradiographische Auswertung von mindestens 20 Zellen pro Objektträger in Triplikaten ergab keine Hinweise auf eine Erhöhung der DNA-Reparatursynthese im Vergleich zu den Kontrollansätzen. Ein weiterer UDS-Test an humanen embryonalen intestinalen Fibroblastenzellen in An- und Abwesenheit von S9-Mix verlief ebenfalls negativ (McGregor, 1981).

In einem *in vitro* Comet Assay fand sich an humanen Lymphozyten konzentrationsabhängig eine positive Reaktion in den geprüften Konzentrationen von 80 bis 640 µM (Anderson et al., 1990). 1,2-Epoxybutan induzierte in einem weiteren Comet Assay an isolierten Zellen der Nasenschleimhaut von Ratte und Mensch, sowie in Schleimhautzellen des Siebbeins der Ratte einen konzentrationsabhängigen Anstieg an DNA-Schäden (Hölzer et al., 2008).

Das 7-Alkylguaninaddukt von 1,2-Epoxybutan wurde *in vitro* bei Reaktion von isolierter DNA und 1,2-Epoxybutan mit HPLC-Analytik bzw. mit Hilfe der ³²P-Postlabelling Methode detektiert (Hemminki et al., 1994; Kumar et al., 1995). Kleine 7-Alkylguaninaddukte sind aufgrund ihrer geringen Stabilität nicht zwangsläufig mutagen, könnten aber durch das Entstehen von apurinischen Stellen, insbesondere bei gesteigerter Zellproliferation, zu Fehlpaarungen bei der DNA-Replikation führen (Kumar et al., 1995).

b) In vivo

Tests an *Drosophila melanogaster* verliefen uneinheitlich (McGregor, 1981; Knaap et al., 1982; NTP; 1988; Vogel und Nivard, 1998; Yoon et al., 1985).

An Säugetieren wurden im Knochenmark keine Chromosomenaberrationen beobachtet. In dieser Untersuchung wurden männliche oder weibliche Ratten gegenüber 250 oder 1000 ppm 1,2-Epoxybutan-Dampf (750 oder 3000 mg/m³) entweder einmalig über 7 Stunden oder fünfmalig über 7 Stunden pro Tag exponiert.

Die Auswertung erfolgte nach 6, 24 oder 48 Stunden nach Expositionsende. Es wurden pro Konzentration und Zeitpunkt je 10 männliche und weibliche Tiere, sowie 50 Metaphasen pro Tier ausgewertet.

Bei wiederholter Exposition gab es bei beiden Geschlechtern keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung. Bei dem Experiment mit einmaliger Inhalation über 7 Stunden fand sich bei Auswertung nach 24 und 48 Stunden ebenfalls keine erhöhte Rate an aberranten Zellen. Nur nach 6 Stunden war der Wert bei den männlichen Tieren statistisch signifikant erhöht. Wenn die Zellen, die nur "Gaps" aufwiesen, von der Analyse ausgeschlossen wurden, reduzierte sich die statistische Signifikanz. Zusammen mit dem insgesamt nur geringfügigen Effekt beim 6-Stunden-Wert und der fehlenden Signifikanz bei den weiblichen Tieren, interpretierten die Autoren der Studie das Ergebnis als wahrscheinlich nicht ausreichenden Beweis für eine klastogene Wirkung von 1,2-Epoxybutan in vivo.

1,2-Epoxybutan verursachte keine Dominant-Letal Mutationen in Keimzellen von männlichen Ratten, die täglich über 7 Stunden für 5 Tage gegenüber 250 oder 1000 ppm 1,2-Epoxybutan Dampf (750 oder 3000 mg/m^3) inhalativ exponiert waren. In männlichen Mäusen wurden bei gleichen Expositionsbedingungen keine Anomalien in Spermienköpfen gesehen (NTP, 1988).

Schlussfolgerung:

1,2-Epoxybutan ist klar mutagen unter in vitro Bedingungen an Bakterien und Säugerzellen und wirkt alkylierend. Es verhält sich dabei ähnlich wie die strukturell analogen Verbindungen Ethylenoxid und Propylenoxid, die ebenfalls im Ames Test an den Stämmen TA 100 und TA 1535 und auch an Säugerzellen mit und ohne metabolische Aktivierung positiv sind (NTP, 1985; NTP, 1987). Keine oder nur schwache mutagene Wirkungen von 1,2-Epoxybutan wurden im Knochenmark und in Keimzellen von Ratten nach Inhalation beobachtet. Eine Erklärung hierfür kann die lokale Reaktion am Eintrittsort mit zellulären nucleophilen Verbindungen sowie eine mögliche Detoxifikation, z.B. durch Glutathiontransferasen, darstellen. In Analogie zu Propylenoxid, welches hinsichtlich seines mutagenen Potentials eine etwas stärker wirksame Verbindung darstellt, kann man folgern, dass an weiter entfernten systemischen Zielorganen (abseits der Eintrittspforte) unter arbeitsplatzrelevanten Expositionsbedingungen die Konzentrationen zu gering sind, um eine mutagene Wirkung hervorrufen zu können. Lokal, wie z.B. an Epithelzellen des Respirationstraktes, sind solche Effekte durch eine direkte Reaktion der DNA mit 1,2-Epoxybutan aber denkbar.

11. Kanzerogenität

11.1 Erfahrungen am Menschen

Erfahrungen am Menschen, welche eine kanzerogene Wirkung von 1,2-Epoxybutan belegen oder sie ausschließen, liegen nicht vor.

11.2 Tierexperimentelle Daten

Zur Bestimmung der kanzerogenen Wirkung wurde ein Langzeit-Inhalationsversuch mit je 50 weiblichen und männlichen F 344/N-Ratten (0, 200, 400 ppm, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, 103 Wochen) und je 50 weiblichen und männlichen B6C3F₁-Mäusen

(0, 50 und 100 ppm, 102 Wochen, sonst gleiche Bedingungen) durchgeführt (NTP, 1988).

Die männlichen Ratten der hohen Dosierung zeigten ab der 86. Woche im Vergleich zur Kontrollgruppe eine leichte Gewichtsreduktion (-4 bis -8%). Verminderte Gewichtszunahmen wurden bei den weiblichen Tieren der hohen Dosierung ab der 26. Woche festgestellt (-5 bis -10%). Die nicht-neoplastischen Befunde wurden bereits im Kapitel 7 „Toxizität nach wiederholter Belastung“ beschrieben.

Kanzerogene Effekte an den Epithelien von Lunge und Nase wurden registriert (vgl. Tab. 2a). 400 ppm führten bei 7 männlichen und 2 weiblichen Ratten zu papillären Adenomen der Nasenhöhle, während sich bei der Kontrollgruppe ein solcher Befund nicht und in historischen Kontrollen nur bei 0,1% der Tiere einstellte. 400 ppm führten ferner bei einer männlichen Ratte zu einem Lungenadenom und bei weiteren 4 männlichen Tieren zu Lungenkarzinomen. Das vermehrte Auftreten von Lungenkarzinomen war in dieser Gruppe im Vergleich zur aktuellen Kontrollgruppe (0 bei 50 Tieren) statistisch signifikant. Bei den weiblichen Ratten trat bei 400 ppm ein Lungenadenom auf. In der Kontrollgruppe fand sich jeweils ein Lungenadenom und ein Lungenkarzinom; bei 200 ppm fanden sich bei den weiblichen Tieren weder Lungen- noch Nasentumoren (Tab. 2b).

Bei den männlichen Tieren waren 200 ppm noch mit einer numerischen Vermehrung von Lungentumoren assoziiert (Tab. 2a). Diese Inzidenz liegt numerisch über der aktuellen Kontrolle, aber auch noch innerhalb der historischen Schwankungsbreite. Andererseits verhalten sich die Tumorzinzenzen bei 200 und 400 ppm annähernd dosisproportional und es ist bei 200 ppm auch bereits mit Vorläufereffekten zu rechnen (vgl. hierzu Kap. 12 und 13). Somit werden sie als expositionsbedingt angesehen und in eine ERB-Kalkulation einbezogen.

Die Tumorzinzenzen an der Ratte sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 2a

Tumordaten für 1,2-Epoxybutan an der männlichen F344/N Ratte nach Inhalation über 103 Wochen (NTP, 1988; Dunnick et al., 1988)

	Männliche Ratten		
	0 ppm (50 Tiere)	200 ppm (50 Tiere)	400 ppm (49 Tiere)
Nasadenome	0	0	7 * (24,2%)
Lungenadenome	0	1	1
Lungenkarzinome	0	1 (5,6%)	4 (13,5%)
Lunge Σ (Adenome+ Karzinome.)	0	2 (8,9%)	5 * (17,6%)

* $p < 0,05$ gegenüber Kontrolle (Exakter Test nach Fisher)

() Kaplan-Meier-Raten, die unterschiedliche Sterblichkeiten in den Versuchsgruppen berücksichtigen

Historische Inzidenz für Neoplasien in der Nasenhöhle von männlichen Kontrolltieren in NTP-Studien: 0,1% (NTP, 1988)

Historische Inzidenz für Lungenkarzinome von männlichen Kontrolltieren in NTP-Studien: 0,7% +/- 1% (NTP, 1988)

Historische Inzidenz für Lungenadenome oder Lungenkarzinome von männlichen Kontrolltieren in NTP-Studien: 2% +/- 2% (NTP, 1988)

Tabelle 2b

Tumordaten für 1,2-Epoxybutan an der weiblichen F344/N Ratte nach Inhalation über 103 Wochen (NTP, 1988; Dunnick et al., 1988)

	Weibliche Ratten		
	0 ppm (50 Tiere)	200 ppm (50 Tiere)	400 ppm (50 Tiere)
Nasenadenome	0	0	2
Lungenadenome	1	0	1
Lungenkarzinome	1	0	0
Lunge Σ (Adenome+ Karzinome)	2	0	1

Historische Inzidenz für Neoplasien in der Nasenhöhle von weiblichen Kontrolltieren in NTP-Studien: 0,05% (NTP, 1988)

Bei den Mäusen zeigte sich eine Gewichtsreduktion in beiden Expositionsgruppen (bis zu -10 bzw. 13% für männliche und weibliche Tiere am Versuchsende). Auch war die Mortalität in der oberen Dosisgruppe erhöht (Überlebensrate: 33/50 und 9/50 für die männlichen und weiblichen Tiere versus 41/50 und 29/50 in Kontrollen). Bei den weiblichen Tieren kam ab der 86. Woche eine bakterielle Infektion hinzu. Bei den exponierten Tieren wurden dosisabhängig gehäuft folgende Befunde registriert: Empyeme, erosive hyper- und metaplastische Veränderungen der Nasenschleimhaut, Atrophie des Riechepithels, Hyperplasie der Bowman'schen Drüsen. Expositionsbedingte neoplastische Veränderungen waren bei den Mäusen nicht zu beobachten.

In einer älteren Studie, deren primäres Ziel die Frage einer kanzerogenen Wirkung von Trichlorethen war, wurde auch eine Satellitengruppe mitgeführt, deren Testsubstanz mit 1,2-Epoxybutan stabilisiert war. Die je 50 weiblichen und männlichen Mäuse erhielten Trichlorethen bzw. das Gemisch 5mal wöchentlich intragastral in einer Einzeldosis von 2,4 g/kg KG (Männchen) und 1,8 g/kg KG (Weibchen) über einen Zeitraum von 18 Monaten. Wegen schlechter Verträglichkeit wurden die Dosen ab der 40. Woche um die Hälfte reduziert. Während reines Trichlorethen keine Tumoren induzierte, führten die mit 0,8 % 1,2-Epoxybutan stabilisierten Proben bei drei männlichen ($p < 0,05$) und bei einem weiblichen Tier zu Plattenepithelkarzinomen des Vormagens (Henschler et al., 1984).

Die 3mal wöchentliche und lebenslange epikutane Behandlung einer Gruppe von 30 weiblichen Swiss-Mäusen mit einer 10 %igen Lösung von 1,2-Epoxybutan in Aceton führte zu keinen Hautreizungen und keiner Induktion von lokalen Tumoren (Van Duuren et al., 1967).

Zusammenfassung:

1,2-Epoxybutan verursachte in einer 2-Jahre-Inhalationsstudie an Ratten bei 400 ppm papilläre Adenome in der Nasenhöhle sowie bei den männlichen Tieren bei 200

und 400 ppm dosisabhängig Adenome und Karzinome in der Lunge. Eine systemische Kanzerogenität wurde nicht beobachtet.

Bei Mäusen wurde nach Inhalation von 50 und 100 ppm über die Lebenszeit keine krebserzeugende Wirkung gefunden.

IARC hat die Frage der Kanzerogenität von 1,2-Epoxybutan bewertet (IARC, 1989 und 1999). Für den Nager wurde eine begrenzte Evidenz ("limited evidence") gesehen. Für den Menschen wurde 1,2-Epoxybutan als möglicherweise kanzerogen eingestuft ("possibly carcinogenic to humans, Group 2B").

Die MAK-Kommission stuft 1,2-Epoxybutan als Kanzerogen der Kat. 2 ein, ohne einen MAK-Wert festzulegen (DFG, 1990; DFG, 2014).

12. Sonstige Daten

In seiner Wirkung auf die Nase gleicht 1,2-Epoxybutan näherungsweise dem strukturhomologen Propylenoxid (Epoxypropan), welches ein ähnliches toxikologisches Wirkprofil und Tumorspektrum aufwies: nahezu ausschließlich lokale Tumoren an der Eintrittspforte (Nase, zudem Larynx, Trachea und Lunge in einer weiteren Studie (Wistar-Ratten; 28 Monate Exposition); gleicher Dosisbereich 300 bzw. 400 ppm).

Von Mäusen wurde Propylenoxid allerdings in höheren Dosen vertragen, sodass bei 400 ppm Nasentumoren imponierten. Denkbar ist allerdings, dass 1,2-Epoxybutan bei Mäusen eine sensorische Wirkung hat und auch deshalb höhere Konzentrationen nicht verträglich sind.

Mit Propylenoxid wurden mechanistische Studien durchgeführt, in denen Vorläufereffekte erfasst werden konnten:

Bei Propylenoxid fand sich im Nasenepithel der Ratte eine dosisabhängige Verminderung von GSH, die bei 50 ppm ca. 50 % betrug und damit zellphysiologisch relevant wurde: eine gesteigerte Zellproliferation als Vorläufereffekt wurde bei 100 ppm beobachtet (NOAEC 50 ppm) (Lee et al., 2005; Khan et al., 2009).

Propylenoxid ist außerdem als lokal genotoxisch anzusehen (Albertini und Sweeney, 2007). Hier finden sich überwiegend N⁷-Addukte, deren Reparatur aufgrund der gesteigerten Zellproliferationsrate ineffizient wird.

Für das etwas weniger reaktive 1,2-Epoxybutan lässt sich ein analoger Wirkmechanismus postulieren. Der experimentelle Beweis, der im Prinzip möglich wäre, wurde aber nicht geführt.

1,2-Epoxybutan ist weniger hydrophil als Propylenoxid und kann daher möglicherweise tiefere Abschnitte des Atemtraktes erreichen.

13. Ableitung des Grenzwertes

Angenommenes Wirkprinzip

Aufgrund seiner chemisch reaktiven Eigenschaften induziert 1,2-Epoxybutan Basenpaar-Substitutionen und Chromosomenaberrationen an Säugerzellen bereits ohne Zusatz eines metabolisch-aktivierenden Systems. Diese genotoxischen Wirkungen sind an der Eintrittspforte zu erwarten. Es wurden bei der Ratte zudem Tumoren an der Eintrittspforte gefunden (Nasenepithel, Lunge), während eine systemische Kanzerogenität nicht beobachtet wurde.

Alle kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Konzentrationen führten in chronischen Studien auch zu massiven Schleimhautirritationen in der Nasenhöhle. Es wird angenommen, dass die bei der Ratte beobachteten Nasen- und Lungentumoren - auch dies in Analogie zu Propylenoxid - aus einem Zusammenwirken zwischen mutagenen und zytotoxischen (inkl. zellreplikativen) Effekten resultieren, wobei die verstärkte Zellreplikation zur Fixierung der mutagenen Läsionen beiträgt. Wenn man sich auf die Analogie zum Propylenoxid stützt, dann erscheint die Ableitung eines AGW¹ plausibel.

Extrapolation auf AGW¹

Relevante systemische oder lokale nicht-krebserzeugende Wirkung

Systemische Effekte sind für den Grenzwert im Falle von 1,2-Epoxybutan im Bereich des festzulegenden Arbeitsplatzgrenzwertes nicht relevant.

Lokale, nicht krebserzeugende Wirkungen fanden sich bei Ratte und Maus nach chronischer Exposition (LOAEC Ratte 200 ppm; LOAEC Maus 50 ppm).

Plausibilitätsbetrachtungen für einen AGW¹

Für die Ableitung eines AGW sind mehrere Aspekte zu beachten, die im Folgenden weiter erläutert werden:

Bei der Festlegung eines AGW¹ für das strukturell ähnliche Propylenoxid, das ein vergleichbares toxikologisches Wirkprofil aufweist, wurden histopathologische Befunde an der Nasenschleimhaut aus einer chronischen Inhalationsstudie an der Ratte als relevantester Effekt identifiziert und hierfür eine BMD berechnet. Weiterhin wurde hier für die Übertragung der Konzentrationen aus den Tierstudien auf den Menschen das PBPK-Modell von Csanády und Filser (2007) angewendet und ein AGW¹ von 2 ppm abgeleitet (BAuA, 2013).

Ein analoges Vorgehen ist für 1,2-Epoxybutan nicht möglich, da ein vergleichbares PBPK-Modell für die Substanz nicht vorliegt. Als Ausgangspunkt für eine AGW-Ableitung soll daher die LOAEC von 200 ppm aus dem chronischen Inhalationsexperiment mit 1,2-Epoxybutan an der Ratte dienen, da in dieser Spezies, nicht aber bei der Maus, bei Exposition über die Lebenszeit eine krebserzeugende Wirkung im Atemtrakt beobachtet wurde. Bei dieser Konzentration wurden noch entzündliche Veränderungen und epitheliale Hyper- und Metaplasien der Nasenhöhle beobachtet. Eine NOAEC für diese Effekte konnte nicht ermittelt werden. Für eine Extrapolation auf eine angenommene Konzentration ohne Gewebeveränderungen (NAEC) soll konservativ eine Division der LOAEC durch den Faktor 10 erfolgen (siehe auch ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8, Seite 29), woraus sich dann abgerundet eine „no adverse effect concentration“ (NAEC) von 20 ppm (200 ppm/10) ergibt. Eine weitere Extrapolation würde diese Konzentration einem Intraspeziesvarianzfaktor von 3 beaufschlagen. Der Faktor 3 erscheint hier als ausreichend wegen der unspezifischen chemischen Reaktivität von 1,2-Epoxybutan ohne besondere Relevanz von Enzym polymorphismen. Für die Extrapolation auf die Situation am Arbeitsplatz wird gemäß Leitfaden ein weiterer Faktor von 2 angesetzt, um Interspezies-Unterschiede im pulmonalen oder alveolären Atemminutenvolumen bei lokalen Effekten im Respirationstrakt bei 6 Std./Tag aus dem Tierexperiment und 8 Std./Tag beim Menschen mit erhöhter körperlicher Aktivität zu berücksichtigen. Die Anwendung dieser Extrapolationsfaktoren liefert einen Wert von abgerundet 3 ppm ($20 \text{ ppm} / 3 \times 2 = 3,3 \text{ ppm}$).

¹ mit Bemerkung X gemäß TRGS 900: kanzerogener Stoff der Kat 1A/1B

Diese Berechnung wird durch eine Ableitung ergänzt, die Dosis/Wirkungsbeziehungen aus mechanistischen Inhalationsexperimenten mit Propylenoxid nutzt. Es wird dabei angenommen, dass ähnlich wie bei Propylenoxid auch bei 1,2-Epoxybutan eine gesteigerte Zellproliferation an der Eintrittspforte auftritt (siehe auch Kapitel 12). Diese ist als Vorläufereffekt für mögliche kanzerogene Wirkungen in höheren Dosisbereichen und bei längerer Exposition anzusehen. Eine NOAEC von 50 ppm, die für Propylenoxid für diesen Effekt ermittelt wurde, kann auch für das weniger reaktive 1,2-Epoxybutan angenommen werden. Bei Dosisbereichen oberhalb dieser NOAEC ist mit einem überproportionalen Anstieg der Tumorraten zu rechnen. Für eine weitere Extrapolation wird diese Konzentration durch einen Sicherheitsfaktor von 10, einen Intraspeziesvarianzfaktor von 3, sowie einen weiteren Faktor von 2 für die Interspezies-Unterschiede im pulmonalen oder alveolären Atemminutenvolumen bei lokalen Effekten bei 6h/Tag aus dem Tierexperiment und 8h/Tag beim Menschen mit erhöhter körperlicher Aktivität dividiert. Diese Berechnung liefert einen Wert von aufgerundet 1 ppm ($50 \text{ ppm}/10 \times 3 \times 2 = 0,83 \text{ ppm}$).

Auch eine Berechnung auf der Grundlage des LOAEC von 200 ppm aus dem chronischen Inhalationsexperiment mit 1,2-Epoxybutan an der Ratte mit einer Extrapolation auf den NOAEC (Faktor 3 => 66,7 ppm), einem Faktor von 10 nach dem TRGS 910 Leitfadens (= > 6,7 ppm) sowie den o.g. Faktoren von 3 für die Intraspeziesvarianz und 2 für das alveoläre Atemminutenvolumen würde zu einem Wert von 1 ppm führen, so dass die Ableitung plausibel ist.

Auf Basis der sich ergänzenden Ableitungen, die einerseits die nicht-neoplastischen Befunde (Entzündungsreaktionen in der Nasenhöhle, epitheliale Hyper- und Metaplasien) aus dem chronischen Inhalationsexperiment an der Ratte als auch in Analogie zur Propylenoxid mögliche Vorläufereffekte von Kanzerogenität berücksichtigen, ließe sich ein AGW¹ von 1 ppm begründen, der auch durch eine weiter unten ausgeführte ERB-Berechnung gestützt wird.

Ein Kurzzeitgrenzwert von 2 ppm für Expositionsspitzen wird angesetzt. Bei dieser Konzentration ist weder mit Reizwirkung noch mit Vorläufereffekten, wie GSH Depletion oder Zellproliferation, zu rechnen.

Expositions-Risiko-Beziehungen bei krebserzeugender Wirkung

Der vorgeschlagenen AGW²-Ableitung wird noch eine ERB zur Seite gestellt:

1,2-Epoxybutan hat im Tierversuch in der höchsten geprüften Konzentration von 400 ppm bei männlichen Ratten zu einer statistisch signifikant erhöhten Rate an Tumoren der Nasenhöhle und der Lunge geführt. Bei 200 ppm fanden sich dosisabhängig noch Lungentumoren. Beide Tumorarten sind im Prinzip als humanrelevant anzusehen.

Die Nasentumoren (7/50) wurden nur bei 400 ppm beobachtet, nicht bei 200 ppm. Wäre die Dosisbeziehung zwischen 200 und 400 ppm linear, würde man bei den männlichen Ratten bei 200 ppm 3,5 Tumoren erwarten. Hingegen liegen die

¹ mit Bemerkung X gemäß TRGS 900: kanzerogener Stoff der Kat 1A/1B

² mit Bemerkung X gemäß TRGS 900: kanzerogener Stoff der Kat 1A/1B

Inzidenzen für die Lungentumoren bei 400 und 200 ppm noch annähernd auf einer Geraden. Eine BMD_{10} hierfür wird ermittelt, sie liegt bei 394 ppm (siehe Anlage 1).

Bei deren linearer Extrapolation durch den Nullpunkt bleibt zunächst unberücksichtigt, dass in Analogie zu Propylenoxid bei 200 ppm bereits mit vermehrter Zellproliferation als Vorläufereffekt zu rechnen ist, die aber unterhalb von 50 ppm entfällt. Es wird auch nicht berücksichtigt, dass innerhalb des Parameters Σ (Adenome+Karzinome) die Relation Karzinome / Adenome mit der Dosis zugenommen hat.

Für die benignen Adenome in der Nasenhöhle bei 400 ppm lässt sich ein T_{25} -Wert von 714 ppm abschätzen ($T_{25} = 400 \text{ ppm} \times (25\%/14\%) = 714 \text{ ppm}$). Diese Konzentration wird jedoch nicht zum Ausgangspunkt einer Linearextrapolation genommen, weil sie zu weit außerhalb der experimentellen Rahmenbedingungen liegt und die Adenome an der Nase, wie experimentell gezeigt, ganz offensichtlich einer sublinearen Dosisbeziehung folgen.

Die BMD_{10} von 394 ppm wird auf eine humanäquivalente Benchmarkdosis bezogen auf eine mögliche Exposition am Arbeitsplatz umgerechnet.

Karzinome und Adenome in der Lunge von männlichen Ratten

Startpunkt BMD₁₀: 394 ppm (s. Anlage 1)

Der BMD₁₀-Wert, umgerechnet auf eine Exposition am Arbeitsplatz (8 h/d, 48 Wo./Jahr, 40 Jahre, erhöhte körperliche Aktivität):

$$hBMD_{10} = 394 \text{ ppm} \times 75/40 \times 52/48 \times 0,5 = 400 \text{ ppm}$$

Die lineare Extrapolation ergibt folgende theoretische Risiken:

4: 1000 Toleranzrisiko:	400 ppm x 0,004/0,1 =	16 ppm
4: 10000 (Akzeptanzrisiko bis 2013)		1,6 ppm
4: 100000 (Akzeptanzrisiko nach 2013, spätestens 2018)		0,16 ppm

Bei linearer Extrapolation im Niedrigdosisbereich liegt die Konzentration für das Risiko 4 : 10000 mit 1,6 ppm etwas oberhalb des vorgeschlagenen AGW¹ von 1 ppm. Unter Berücksichtigung des konservativen Vorgehens (ein sublinearer Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung blieb unberücksichtigt) unterstützt das Ergebnis dieser Linearextrapolation auch einen auf Basis von nicht-neoplastischen Veränderungen abgeleiteten AGW.

Referenzwerte anderer Institutionen

TRGS	TRGS 905: Krebserzeugend Kategorie 2, H (hautresorptiv)
SCOEL	Keine Bewertung vorliegend
MAK	Krebserzeugend Kategorie 2, Gefahr der Hautresorption kein MAK-Wert festgelegt
ACGIH	Keine Bewertung vorliegend
EPA	LOAEL (HEC): 4,8 mg/m ³ , Reference Concentration (RfC) 0,02 mg/m ³ (IRIS, 1992)

Diskussion

1,2-Epoxybutan gehört zur Gruppe der 1,2-Alkenepoxide und hat ein im Vergleich zu den homologen Epoxiden wie Ethylenoxid und 1,2-Propylenoxid ähnliches, jedoch

¹ mit Bemerkung X gemäß TRGS 900: kanzerogener Stoff der Kat 1A/1B

abgeschwächtes Wirkungsprofil. Bei wiederholter Inhalation steht die lokale, schleimhautreizende Wirkung an der Eingangspforte im Vordergrund (irritative, zytotoxische und genotoxische Effekte). Im Langzeit-Inhalationsversuch über 2 Jahre rief 1,2-Epoxybutan Tumoren in der Nasenhöhle und in der Lunge von männlichen Ratten hervor, nicht jedoch bei der Maus. 1,2-Epoxybutan induziert Basenpaar-Substitutionen und Chromosomenaberrationen an Säugerzellen bereits ohne Zusatz eines metabolisch-aktivierenden Systems. Die genotoxische Wirkung von 1,2-Epoxybutan manifestiert sich nur in vitro. In vivo zeigten sich in den eingesetzten Testsystemen keine Effekte. Dies schließt jedoch eine lokale genotoxische Wirkung in vivo nicht aus und ist aufgrund der beobachteten in vitro Effekte auch wahrscheinlich. Für 1,2-Epoxybutan kann näherungsweise ein analoger Wirkmechanismus wie für Propylenoxid postuliert werden: Für das Ausmaß der Tumorinzidenzen im Hochdosisbereich (≥ 200 ppm) kommen offenbar weitere, nicht-genotoxische Effekte ins Spiel, wie entzündlich-degenerative Veränderungen, nachfolgend GSH-Mangel und vermehrte Zellproliferation, wobei diese wiederum zur Fixierung genotoxischer Läsionen beitragen kann. Aufgrund der hohen Bedeutung dieser promovierenden Faktoren wird die Ableitung eines AGW¹ als möglich angesehen. Die quantitative Bewertung der zytotoxischen und zellreplikativen Effekte weisen auf einen AGW¹- von 1 ppm (3 mg/m^3).

Kurzzeitkategorie und Überschreitungsfaktor: I; 2

Es erfolgt eine Zuordnung in Kategorie I, da die lokale Wirkung grenzwertbestimmend ist. Bei einem Überschreitungsfaktor von 2 ist die damit zulässige Spitzenkonzentration von 2 ppm deutlich unterhalb der abgeleiteten NAEC für Zellproliferation und Entzündungsreaktionen im Atemtrakt. Für 1,2-Epoxybutan wird daher ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Hautresorption:

In Untersuchungen zur akuten dermalen Toxizität am Kaninchen wurde Mortalität beobachtet und es besteht eine Einstufung nach CLP in Kat. 4* für diesen Zufuhrweg. Daher wird wegen der Gefahr der resorptiven Aufnahme über die Haut die Anmerkung „H“ ausgewiesen.

Reproduktionstoxizität:

In Untersuchungen zur pränatalen Toxizität an Ratte und Kaninchen wurden selbst im maternal-toxischen Bereich keine spezifisch entwicklungstoxischen Wirkungen gesehen. Der Abstand des NOAEC für Entwicklungstoxizität an der Ratte (1000 ppm) zum AGW beträgt mehrere Größenordnungen. Daher wird der Stoff mit der Bemerkung „Y“ ausgewiesen (Risiko der Fruchtschädigung bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes und des biologischen Grenzwertes (BGW) braucht nicht befürchtet zu werden).

¹ mit Bemerkung X gemäß TRGS 900: kanzerogener Stoff der Kat 1A/1B

Hautsensibilisierung:

Im Tierversuch fanden sich keine Hinweise auf hautsensibilisierende Wirkungen.

Ergebnis**AGW**

Wert mg/m ³ (ppm)	Endpunkt(e)	Basisstudie(n)	Bemerkung(en)
3 mg/m ³ (1 ppm)	Zellproliferation, Tumoren	BAuA: Propylenoxid (2014) NTP-Kanzerstudien (1988)	Lungentumoren an Ratten in NTP Studie potentiell humanrelevant. Irritative und zytotoxische (inkl. zellreplikative) Effekte werden als promovierende Faktoren angesehen.

Kurzzeitwert

Überschreitungsfaktor	lokal/systemisch	Basisstudie	Bemerkung
2	lokal	BAuA: Propylenoxid (2014) NTP-Studien (1988)	Bei 2 ppm keine irritativen oder zytotoxischen Effekte zu erwarten

Schwangerschaftsgruppe

Schwangerschaftsgruppe	Basisstudie(n)	Bemerkung(en)
Y	Sikov, 1980	Es liegen keine Hinweise auf eine spezifische Reproduktionstoxizität vor.

Hautresorption

Hautresorption	H	Gefahr der resorptiven Aufnahme über die Haut (MAK, 1987)
-----------------------	----------	---

14. Literatur

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (1998)
Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage.
Bundesarbeitsblatt 10, 74-76
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010)
Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. BekGS 901
Das Gemeinsame Ministerialblatt, 61 (32), 691-696
http://www.baua.de/cln_135/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Bekanntmachung-901.html
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013)
Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz (Anlage 3 zu TRGS 910), Version N10, Stand: 15.09.2013, Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS)
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014)
Technische Regeln für Gefahrstoffen. Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. TRGS 910
Das Gemeinsame Ministerialblatt, 12, 258-270, 02.04.2014, geändert und ergänzt GMBI (64), 1313, 28.10. 2014
http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-910.pdf?_blob=publicationFile&v=16
- Albertini, R.J., Sweeney, L.M. (2007)
Propylene Oxide: Genotoxicity profile of a rodent nasal carcinogen.
Crit. Rev. Toxicol. 37, 489 - 520
- Amacher, D.E., Paillet, S.C., Turner, G.N., Ray, V.A., Salsburg, D.S. (1980)
Point mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. II. Test validation and interpretation.
Mut. Res. 72, 447-474
- Anderson, D., Dobrzynska, M.M., Basaran, N. (1997)
Effect of various genotoxins and reproductive toxins in human lymphocytes and sperm in the Comet assay.
Teratog. Carcinog. Mutagen. 17(1), 29-43
- Anderson, B.E., Zeiger, E., Shelby, M.D., Resnick, M.A., Gutali, D.K., Ivett, J.L., Loveday, K.S. (1990)
Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals.
Environ. Mol. Mutagen. 16(18), 55-137

BASF SE (1989)

Report on the Study of n-Butylenoxid-1,2 in the AMES TEST (Standard Plate Test with *Salmonella typhimurium*) (Project No.: 40M0982/88446; unpublished report)

Canter, D.A., Zeiger, E., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. (1986)

Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*.
Mut. Res. 172, 105–138

Castelain, Ph., Criado, B., Comet, M., Laib, R., Rogiers, V., Kirsch-Volders, M. (1995)

Comparative mutagenicity of structurally related aliphatic epoxides in a modified *Salmonella*/microsome assay.
Mutagenesis. 8(5), 387-393

Cochrane, J.E., Craft, T.J., Cariello, N.F., Skopek, T.R. (1991)

Mutagenicity and toxicity of 1,2-Epoxybutane and Diepoxybutene in human lymphoblasts.
Environ. Mol. Mutagen 19, 17 (1991)

De Flora, S. Zanicchi, P., Camoirano, A., Bennicelli, C., Badolati, G.S. (1984)

Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test.
Mut. Res. 133, 161-198

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1990), MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK value documentation,

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10688d0016/pdf>

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2014)

MAK-Dokumentation: 1,2-Butylene oxide, published online 2012,
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mbe10688/full>

ECHA (2012).

Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health Version: 2.1
http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf

ECHA (2014). Disseminiertes REACH-Dossier (Stand: 18 Oktober 2014)

http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d840a82-e4b1-1b15-e044-00144f67d249/AGGR-2579d225-b478-48e1-bd90-c3fb36f93b00_DISS-9d840a82-e4b1-1b15-e044-00144f67d249.html#AGGR-2579d225-b478-48e1-bd90-c3fb36f93b00

EPA (1992). Integrated Risk Information System. 1,2-Epoxybutane (EBU) (CASRN 106-88-7)

<http://www.epa.gov/iris/subst/0630.htm>

Fjellstedt, T.A., Allen, R.H., Duncan, B.K., Jakoby, W.B. (1973)

Enzymatic conjugation of epoxides with glutathione.
J. Biol. Chem. 248, 3702-3707

Gee, P., Sommers, C.H., Melick, A.S., Gidrol, X.M., Todd, M.D., Burris, R.B., Nelson, M.E., Klemm, R.C., Zeiger, E. (1998)

Comparison of responses of base-specific *Salmonella* tester strains with the traditional strains for identifying mutagens: the result of a validation study.
Mut. Res. 412, 115-130

- Hemminki, A., Väyrynen, T., Hemminki, K. (1994)
Reaction kinetics of alkyl epoxides with DNA and other nucleophiles.
Chemico-Biological Interactions 93, 51-58
- Henschler, D., Eder, E., Neudecker, T., Metzler, M. (1977)
Carcinogenicity of Trichloroethylene: Fact or Artifact?
Arch. Toxicol. 37, 233-236
- Henschler, D., Elsässer, H., Romen, W., Eder, E. (1984)
Carcinogenicity Study of Trichloroethylene, With and Without Epoxide Stabilizers, in Mice.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 107, 149-156
- Hölzer, J., Voss, B., Karroum, S., Hildmann, H., Wilhelm, M. (2008)
A Comparative Study of Chemically Induced DNA Damage in Isolated Nasal Mucosa Cells of Humans and Rats Assessed by the Alkaline Comet Assay
J. Toxicol. Environ. Health, Part A, 71, 936–946
- IARC (1989)
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1,2-Epoxybutane. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol47/mono47-12.pdf>
- IARC (1999)
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71. 1,2-Epoxybutane. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-27.pdf>
- Khan M.D., Klein D., Mossbrugger I., Oesterle D., Csanády G.A., Quintanilla-Martinez L., Filser J.G. (2009)
Is propylene oxide induced cell proliferation in rat nasal epithelium mediated by a severe depletion of water-soluble non-protein thiol?
Toxicol Lett 185, 203-210
- Knaap, A.G.A.C., Voogd, C.E., Kramers, P.G.N. (1982)
Comparison of the mutagenic potency of 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, 1,2-epoxybutane, epichlorohydrin and glycidaldehyde in *Klebsiella pneumoniae*, *Drosophila melanogaster* and L5178Y mouse lymphoma cells.
Mut. Res. 101, 199-208
- Kumar, R., Staffas, J., Försti, A., Hemminki, K. (1995)
³²P-Postlabelling method for the detection of 7-alkylguanine adducts formed by the reaction of different 1,2-alkyl epoxides with DNA.
Carcinogenesis 16 (3) 483-489
- Lee, M.S., Faller, T.H., Kreuzer, P.E., Kessler, W., Csanády, G.A., Pütz, C., Ríos-Blanco, M.N., Pottenger, L.H., Segerbäck, D., Osterman-Golkar, S., Swenberg, J.A., Filser, J.G. (2005)
Propylene oxide in blood and soluble nonprotein thiols in nasal mucosa and other tissues of male Fischer 344/N rats exposed to propylene oxide vapors – relevance of glutathione depletion for propylene oxide-induced rat nasal tumors.
Toxicol. Sci. 83, 177-189
- McGregor, D.B. (1981)
Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds: individual compound report: butylene oxide. National Institute for Occupational Safety and Health, Report No 28

- McGregor, D.B., Martin, R., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Caspary, W.J. (1987)
Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay to Coded Chemicals. I : Results for Nine Compounds.
Environmental Mutagenesis 9, 143-160
- Migliore, L., Rossi, A. M., Loprieno, N. (1982)
Mutagenic action of structurally related alkene oxides on Schizosaccharomyces pombe: The influence, 'in vitro', of mouse-liver metabolizing system.
Mut. Res. 102, 425-437
- Miller, R.R., Quast, J.F., Ayres, J.A., McKenna, M.J. (1981)
Inhalation Toxicity of Butylene Oxide.
Fundam. Appl. Toxicol. 1, 319-324
- Mitchell A.D., Myhr, B.C., Rudd, C.J., Caspary, W.J., Dunkel, V.C. (1988)
Evaluation of the L5178Y Mouse Lymphoma Cell Mutagenesis Assay: Methods Used and Chemicals Evaluated.
Environ. Mol. Mutagen. 12 (13), 1-18
- Nakamura, S., Oda, J., Shimada, T., Oki, I., Sugimoto, K. (1987)
SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals.
Mut. Res. 192, 239-246
- NTP (National Toxicology Program) (1985)
Toxicology and Carcinogenesis Studies of Propylene Oxide (CAS No. 75-56-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Technical Report 47 No. 267.
Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services
- NTP (National Toxicology Program) (1987)
Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylene Oxide in B6C3F1 Mice. Technical Report Series 326. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- NTP (National Toxicology Program) (1988)
Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,2-Epoxybutane 50 (CAS No. 106-88-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Technical Report No. 329.
Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services
- Oesch, F. (1972)
Mammalian Epoxide Hydrases: Inducible Enzymes Catalysing the Inactivation and Cytotoxic Metabolites Derived from Aromatic and Olefinic Compounds.
Xenobiotica 3(5), 305-340
- Rosenkranz, H.S., Poirier, L.A. (1979)
Evaluation of the Mutagenicity and DNA-Modifying Activity of Carcinogens and Noncarcinogens in Microbial Systems.
J. Nat. Cancer Inst. 62(4), 873-891
- Rossi, A.M., Migliore, L., Barale, R., Loprieno, N. (1983)
In Vivo and In Vitro Mutagenicity Studies of a Possible Carcinogen, Trichloroethylene, and Its Two Stabilizers, Epichlorohydrin and 1,2-Epoxybutane.
Teratog. Carc. Mut. 3, 75-87

- Sikov, M.R., Cannon, W.C., Carr, D.B., Miller, R.A., Montgomery, L.F., Phelps, D.W. (1980)
Teratologic assessment of butylene oxide, styrene oxide, and methyl bromide.
Division of Biomedical and Behavioral Science, NIOSH. NIOSH/00099314. NIOSH
Technical Report No. 81-124
- Simmon, V.F. (1979)
In Vitro Assays for Recombinogenic Activity of Chemical Carcinogens and Related
Compounds With *Saccharomyces cerevisiae* D3.
J. Nat. Cancer Inst. 62(4), 901-909
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. (1962)
Range-Finding Toxicity Data: List VI.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 23, 95-107
- Van Duuren, B.L., Langseth, L., Goldschmidt, B.M., Orris, L. (1967)
Carcinogenicity of Epoxides, Lactones, and Peroxy Compounds. VI. Structure and
Carcinogenic Activity.
J. Natl. Cancer Inst. 39, 1217-1228
- Vogel, E.W., Nivard, M.J.M. (1995)
Genotoxic effects of inhaled ethylene oxide, propylene oxide and butylene oxide on
germ cells: sensitivity of genetic endpoints in relation to dose and repair status.
Mut. Res. 405, 259-271
- Von der Hude, W., Seelbach, A., Basler, A. (1990)
Epoxides: comparison of the induction of SOS repair in *Escherichia coli* PQ37 and the
bacterial mutagenicity in the Ames test.
Mut. Res. 231, 205-218
- Voogd, C. E., Van der Stel, J.J., Jacobs, J.J.J.A.A. (1981)
The mutagenic action of aliphatic epoxides.
Mut. Res. 89, 269-282
- Weil, C. S., Condra, N., Haun, C., Striegel, J.A. (1963)
Experimental Carcinogenicity and Acute Toxicity of Representative Epoxides.
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 24, 305-325
- Weinstein, D., Katz, M., Kazmer, S. (1981)
Use of a Rat/Hamster S-9 Mixture in the Ames Mutagenicity Assay.
Environm. Mut. 3, 1-9
- Williams, G. M., Laspia, M.F., Dunkel, V.C. (1982)
Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded
carcinogens and noncarcinogens.
Mut. Res. 97, 359-370
- Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R.C., Woodruff, R.C., Zimmering S. (1985)
Chemical Mutagenesis Testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 Coded Compounds
Tested for the National Toxicology Program.
Environm. Mutagen. 7, 349-367

Anlage 1 BMD-Berechnungen

NTP-Inhalationsstudie (1988), Ratte, Lungenadenome und Lungenkarzinome (kombiniert)

```
=====
Multistage Model. (Version: 3.4; Date: 05/02/2014)
Input Data File: C:/Program Files/BMDS/BMDS250/Data/msc_Dax_Setting.(d)
GnuplotPlotting File: C:/Program Files/BMDS/BMDS250/Data/msc_Dax_Setting.plt
=====
```

```
BMDS_Model_Run
~~~~~
```

The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1-\text{background}) * [1 - \text{EXP}(-\text{beta1} * \text{dose}^1 - \text{beta2} * \text{dose}^2)]$$

The parameter betas are restricted to be positive

Dependent variable = Effect
Independent variable = Dose

Total number of observations = 3
Total number of records with missing values = 0
Total number of parameters in model = 3
Total number of specified parameters = 0
Degree of polynomial = 2

Maximum number of iterations = 500
Relative Function Convergence has been set to: 1e-008
Parameter Convergence has been set to: 1e-008

```
Default Initial Parameter Values
Background = 1.46367e-017
Beta(1) = 0.000139143
Beta(2) = 3.24833e-007
```

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

(*** The model parameter(s) -Background
have been estimated at a boundary point, or have been specified
by the user, and do not appear in the correlation matrix)

	Beta(1)	Beta(2)
Beta(1)	1	-0.97
Beta(2)	-0.97	1

Parameter Estimates

		95.0% Wald Confidence			
Interval	Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper
Conf. Limit	Background	0	*	*	*
	Beta(1)	0.000139143	*	*	*
	Beta(2)	3.24832e-007	*	*	*

* - Indicates that this value is not calculated.

Analysis of Deviance Table

Model	Log(likelihood)	# Param's	Deviance	Test d.f.	P-value
Full model	-24.5449	3			
Fitted model	-24.5449	2	5.17986e-011	1	1
Reduced model	-28.2392	1	7.38864	2	0.02486
AIC:	53.0897				

Goodness of Fit

Dose	Est._Prob.	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0.0000	0.0000	0.000	0.000	50.000	0.000
200.0000	0.0400	2.000	2.000	50.000	0.000
400.0000	0.1020	5.000	5.000	49.000	0.000

Chi² = 0.00 d.f. = 1 P-value = 1.0000

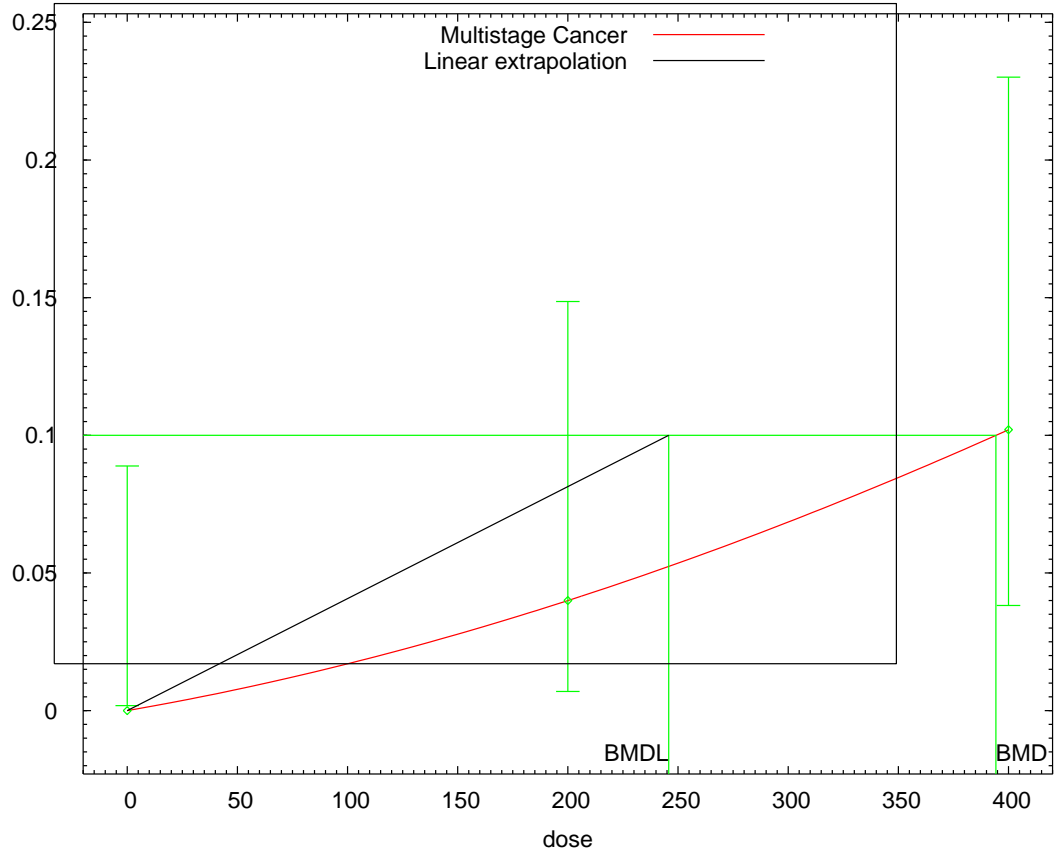
Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.1
 Risk Type = Extra risk
 Confidence level = 0.95
 BMD = 394.285
 BMDL = 245.768
 BMDU = 892.919

Taken together, (245.768, 892.919) is a 90 % two-sided confidence interval for the BMD

Cancer Slope Factor = 0.000406887

Multistage Cancer Model, with BMR of 10% Extra Risk for the BMD and 0.95 Lower Confidence Limit for the BM



15:40 10/15 2014