

**Ausgabe: Juli 2013**

Stand: Mai 2013

**Butanonoxim**

(CAS-Nr.: 96-29-7)

## 1. AGW-Ableitung

AGW: 1 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm)

Spitzenbegrenzung Kategorie I; Überschreitungsfaktor 8

Schwangerschaftsgruppe „Y“

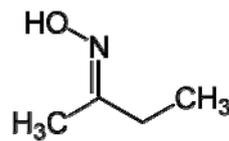
Hautsensibilisierung: Sh

Hautresorption: H

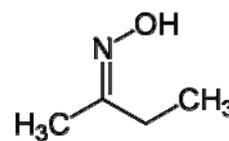
## 2. Stoffcharakterisierung

Summenformel:

Strukturformel:



E-Form



Z-Form

Molekulargewicht:	87,12 g/ Mol
CAS-Nr.:	96-29-7
Schmelzpunkt:	-29,5 °C
Siedepunkt:	152 °C bei 1013 mbar
Wasserlöslichkeit:	114 g/l bei 20°C
Verteilungskoeffizient (log P <sub>OW</sub> ):	0,63
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 3,62 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,276 ppm

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP): Carc. 2, H351; Acute Tox. 4, H312;

Eye Dam. 1, H318; Skin Sens. 1, H317

Einstufung nach Richtlinie 67/548/EEC: Carc. Cat. 3; R40; R21; R41- R43

Einstufung DFG: Kat. 2, H, Sh . Eine Überprüfung des krebserzeugenden Potenzials ist angeregt (DFG, 2011).

### 3. Einleitung

Butanonoxim (Synonyme 2-Butanonoxim, Ethylketoxim, Ethylmethylketoxim, Methylketoxim, Methylethylketoxim, MEKO) ist eine farblose bis leicht gelbliche, leicht wasserlösliche, unangenehm aromatisch riechende Flüssigkeit mit mäßiger Flüchtigkeit. Beim Erhitzen können sich mit Luft explosive Dämpfe entwickeln. Butanonoxim wird hauptsächlich zur Verhinderung der Oberflächenhautbildung bei Alkydharzen eingesetzt, die Bestandteile von Lacken, Beschichtungen und Druckfarben etc. sind. Weniger verbreitet ist die Verwendung in Glasreinigern und Seifen. Außerdem wird die Substanz einigen Pestiziden zugesetzt, die als Holzschutzmittel oder als Antifouling-Zusatz in Farben zur Verwendung im maritimen Bereich Anwendung finden. In geringen Mengen wird es auch einigen Dichtungsmassen und Klebstoffen zugefügt. Butanonoxim kann aus Bauprodukten wie Anstrichfarben oder Fugenmassen freigesetzt werden. Hierdurch können in der Innenraumluft im Einzelfall bedeutende Konzentrationen vorhanden sein.

Bei einer Untersuchung der IFA (2012)

([www.dguv.de/ifa/de/fac/reach/mega\\_auswertungen/butanonoxim\\_d.pdf](http://www.dguv.de/ifa/de/fac/reach/mega_auswertungen/butanonoxim_d.pdf)) wurde Butanonoxim mit insgesamt 248 Messungen im Zeitraum 1998-2011 in der Innenraumluft verschiedener Branchengruppen bestimmt. Durchgeführt wurden sowohl stationäre als auch personenbezogene Messungen (mit unterschiedlichen Bestimmungsgrenzen von 0,4-4 mg/m<sup>3</sup>). Ausgewertet nach Arbeitsbereichsgruppen ergaben sich Konzentrationen im Median von 0,35-0,5 mg/m<sup>3</sup> und 95. Perzentile von 1,1-4,7 mg/m<sup>3</sup>, wobei Konzentrationen unterhalb der jeweiligen Bestimmungsgrenzen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze berücksichtigt wurden.

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien befindet sich in Greim (1997), Environmental Canada (2010), EPA (2003, IRIS Toxicological Review zu Methylethylketon, Abschnitt zu Butanonoxim), Schneider et al. (2002) und Schuhmacher-Wolz et al. (2002). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung eines AGW bzw. einer ERB maßgeblichen Studien.

### 4. Toxikokinetik/Metabolismus

In einer Studie mit männlichen und weiblichen trächtigen Mäusen wurde radioaktiv markiertes Butanonoxim nach oraler und intratrachealer Gabe über beide Applikationswege rasch resorbiert. Unabhängig vom Aufnahmepfad waren hohe Konzentrationen in der Leber und im Epithel der Nase nachweisbar. Eine erhöhte Radioaktivität wurde auch in Knochenmark, Milz, Speicheldrüsen, Harderscher Drüse, Darmwand, Brustdrüsen und Pankreas gefunden. In den Feten waren die Gewebekonzentrationen in der Leber am höchsten, im Urin war hohe und im Darm nur minimale Radioaktivität nachweisbar (Greim, 1997).

In einer anderen Studie wurde männlichen Ratten einmalig eine Mischung aus radioaktiv markiertem und nicht radioaktiv markiertem Butanonoxim oral, intravenös oder dermal in einer Konzentration von 2,7, 27 oder 270 mg/kg verabreicht, wobei für alle Pfade eine effiziente Resorption gezeigt werden konnte. Butanonoxim wurde vom gastrointestinalen Trakt der Tiere schnell aufgenommen und weitgehend zu CO<sub>2</sub>, Butanon, Glukoronid-Konjugaten von Butanonoxim, seinen Metaboliten und anderen polaren Metaboliten (in Summe 5 polare Metabolite, die aber nicht vollständig identifiziert werden konnten) umgewandelt, wobei CO<sub>2</sub> der mengenmäßig größte Metabolit war. CO<sub>2</sub> und Butanon wurden über die Lunge, die Glukoronid-Konjugate und andere

polare Metabolite über den Urin ausgeschieden. Die Exkretion über die Faeces betrug weniger als 2 %. Weder unter flüchtigen Substanzen (neben CO<sub>2</sub> hauptsächlich Butanon) noch im Urin konnte Butanonoxim nachgewiesen werden, Butanon dagegen schon. Butanonoxim akkumulierte nicht im Gewebe. Die Autoren vermuten, dass bei einer oralen Gabe von 270 mg/kg die Sättigung eines metabolischen Pfades eingetreten sein könnte (bei der Oxidation von Butanon zu CO<sub>2</sub>) (Burka et al., 1998).

In weiteren toxikokinetischen Studien wurden für Butanonoxim zwei Metabolismuspfade nachgewiesen. Der bevorzugte Stoffwechselweg ist die bereits genannte Hydrolyse von Butanonoxim zu Butanon und Folgereaktionen. Der zweite, quantitativ weniger relevante Pfad ist die Oxidation von Butanonoxim zu Butan-2-Nitrat (Nitrobutan). Näheres hierzu siehe Abschnitt 9. Zwischen weiblichen und männlichen Mäusen wurden hierbei keine quantitativen Unterschiede beobachtet. Die Möglichkeit eines dritten metabolischen Pfades wird genannt, jedoch nicht näher ausgeführt (Environment Canada, 2010; Janku et al., 2000a).

#### 5. Toxizität nach wiederholter Belastung (AGW/ERB-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung)

In mehreren Studien mit subakuter bis subchronischer inhalativer Exposition (10 Tage bis 13 Wochen) von Ratten oder Mäusen gegenüber Butanonoxim-Dämpfen in Konzentrationen bis zu 1000 ppm (3620 mg/m<sup>3</sup>) traten folgende Effekte auf: Methämoglobinbildung (Ratten: LOAEC 100 ppm (362 mg/m<sup>3</sup>), NOAEC 25 ppm (91 mg/m<sup>3</sup>); Mäuse: LOAEC 400 ppm (1448 mg/m<sup>3</sup>), NOAEC 100 ppm (362 mg/m<sup>3</sup>)) sowie weitere hämatologische Veränderungen, Milzeffekte (erhöhtes Gewicht, Hämosiderose) und weitere Organgewichtserhöhungen (u.a. der Leber; Greim, 1997). Als empfindlichster Endpunkt wurden in Mäusen nach 13-wöchiger Exposition minimale degenerative Veränderungen des olfaktorischen Epithels mit einer LOAEC von 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>) und einer NOAEC von 3 ppm (10,8 mg/m<sup>3</sup>) beobachtet. In dieser speziellen Studie zu Effekten auf die oberen Atemwege wurden die Tiere (CD-1-Mäuse, 10 pro Geschlecht und Dosis) 1 – 13 Wochen an 6 h/d, 5 d/w gegenüber Butanonoximdämpfen in Konzentrationen von 0, 3, 10, 30 oder 100 ppm (10,8; 36; 108 oder 360 mg/m<sup>3</sup>) exponiert. Die Inzidenzen für Degeneration des olfaktorischen Epithels waren bei diesen Konzentrationen 0/10 (Kontrolle), 0/10, 3/10, 4/9 und 10/10 in den Dosisgruppen. Die Wirkungsverstärkung bei 1 bis 13 Wochen Exposition war nur gering, die Effekte bei 30 und 100 ppm waren nach 13-wöchiger Exposition und einer Erholungszeit von 13 Wochen nicht voll reversibel, jedoch nach Exposition gegenüber 10 ppm (Newton et al., 2002). Derartige Veränderungen des Riechepithels traten ebenfalls nach chronischer Exposition bei der niedrigsten getesteten Konzentration von 15 ppm auf:

Newton et al. (2001) exponierten in ihrer Kanzerogenitätsstudie F344-Ratten und CD-1-Mäuse bei Ganzkörperexposition gegenüber Konzentrationen von 15, 75 oder 375 ppm (54, 272, 1358 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/d, 5 d/w, Mäuse (60 Tiere pro Geschlecht und Dosis) über 18 Monate, Ratten (80 Tiere pro Geschlecht und Dosis) über 26 Monate. Dabei zeigte sich sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen ab der niedrigsten getesteten Konzentration von 15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>) eine Degeneration des olfaktorischen Epithels in der Nase sowie Lebertoxizität (u.a. Zysten, Spongiosis hepatis, basophile Foci bei Ratten, Pigmentablagerungen, Nekrosen, hepatozelluläre Hypertrophie, granulomatöse Inflammation bei Mäusen) und Kongestion der Milz. Ab 75 ppm (272 mg/m<sup>3</sup>) waren bei Ratten die Testesgewichte erhöht, bei der höchsten Expositions-

konzentration von 375 ppm (1358 mg/m<sup>3</sup>) wurden erhöhte Milzgewichte, extramedulläre Hämatopoese sowie Kataraktbildung zu beobachten. Hinsichtlich der Methämoglobinbildung entwickelten Ratten, nicht aber Mäuse eine Toleranz: dieser Effekt wurde bei Studienende (im Gegensatz zu Studien mit kürzerer Expositionsdauer mit niedrigeren Effektkonzentrationen) nur bei Mäusen bei 375 ppm (1358 mg/m<sup>3</sup>) beobachtet, nicht aber bei Ratten (Newton et al. 2001; Rinehart, 1993; 1994). Aus dieser Studie ergibt sich somit eine LOAEC von 15 ppm (Degeneration des olfaktorischen Epithels in der Nase, Hepatotoxizität), eine NOAEC kann nicht abgeleitet werden.

Männlichen und weiblichen Ratten wurde per Schlundsonde Butanonoxim in Dosen von 25, 75 oder 225 mg/kg • d 7 Tage pro Woche über 13 Wochen verabreicht. Es zeigte sich dosisabhängig hämolytische Anämie mit kompensatorischer Bildung von roten Blutkörperchen (AIHA, 1990). Ein NOAEL kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.

In weiteren Studien mit subakuter bis subchronischer oraler Exposition von Ratten, Mäusen oder Kaninchen (per Schlundsonde oder über das Trinkwasser, Dosisbereich 10-3170 mg/kg d) wurden im Wesentlichen vergleichbare Effekte wie nach inhalativer Exposition beobachtet (Lebertoxizität, Methämoglobinbildung mit Folgewirkungen; Greim, 1997). In einer 2-Generationenstudie an Ratten sowie in einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen war der LOAEL für Methämoglobinbildung übereinstimmend 10 mg/kg • d (niedrigste getestete Dosis), mit klarer Dosis-Wirkungsbeziehung bei den höheren Dosen. Bei 200 mg/kg • d traten bei Ratten zusätzlich erhöhte Mortalität und klinische Anzeichen einer Intoxikation (Sedation, Hypoaktivität) auf (Mercieca et al., 1991; Tyl et al. 1996). In einer Studie des NTP an Ratten und Mäusen mit Verabreichung über das Trinkwasser war der empfindlichste Endpunkt die blutschädigende Wirkung, es wurde aber auch die nach inhalativer Exposition aufgetretene Degeneration des olfaktorischen Epithels beobachtet (LOAEL bei Ratten 175-215 mg/kg • d, NOAEL 100-120 mg/kg • d, NTP, 1999). In den Studien mit Schlundsondengabe finden sich hierzu keine Angaben. Weiterhin traten in den oberen Dosisgruppen Hyperplasien des Harnblasenepithels auf.

In einer speziellen Studie zu neurotoxischen Effekten mit oraler Exposition von Ratten (40, 125 oder 400 mg/kg • d, 5 d/w, 13 Wochen) wurden bei der höchsten Dosis vorübergehende verminderte Aktivität und Ataxie nach der Applikation beobachtet. In umfangreichen Untersuchungen zu Verhaltensveränderungen oder neuropathologischen Auffälligkeiten wurden keine weiteren Effekte beobachtet (Schulze und Derelanko, 1993). In weiteren Studien wurde ebenfalls eine Dämpfung des Zentralnervensystems beobachtet (Sedation, Aktivitätsminderung, Ataxie), bei inhalativer Exposition ab etwa 700 ppm (2534 mg/m<sup>3</sup>), oral ab 200 mg/kg d (Greim, 1997).

5-wöchige dermale Exposition von Kaninchen (0,4 ml/d in Vaseline) bewirkte anfangs Rötungen, lokale Blasenbildung und Erosionen, nach 10 Tagen Verschorfungen. Ab dem Tag 15 war nur noch eine Hypertrophie der Hornschicht erkennbar (Kurita, 1967).

## 6. Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In den subchronischen Studien des NTP an Ratten und Mäusen mit Verabreichung von Butanonoxim über das Trinkwasser (312-5000 mg/l entsprechend 25-335 mg/kg • d bei Ratten, 625-10000 mg/l entsprechend 110-3170 mg/kg • d bei Mäusen) wurden auch bei der jeweils höchsten Dosis keine histologischen Veränderungen der

Reproduktionsorgane, der Spermienqualität oder des weiblichen Zyklus beobachtet (NTP, 1999).

In der Kanzerogenitätsstudie an Ratten waren ab 75 ppm (292 mg/m<sup>3</sup>) die Testesgewichte erhöht (Newton et al. 2001).

Bei einer 2-Generationenstudie an Ratten (orale Exposition ab 10 Wochen vor Verpaarung bis zum Ende der Trächtigkeit, 10, 100 oder 200 mg/kg • d) war keine Beeinträchtigung der Fertilität oder Schädigung der Reproduktionsorgane ersichtlich, wobei ab der niedrigsten Dosis andere systemisch-toxische Effekte bei den Elterntieren ersichtlich waren (Tyl et al., 1996).

Es liegen je 2 Teratogenitätsstudien mit oraler Exposition von weiblichen Ratten und Kaninchen vor.

In der älteren Studie an Ratten mit einem Dosisbereich von 25-750 mg/kg • d, an den Trächtigkeitstagen 6-15 (IHF, 1990b; Mercieca et al., 1991) ergab sich ein NOAEL für fruchtschädigende Wirkung von 600 mg/kg • d. Diese Dosen wirkten bereits maternal toxisch (Gewichtsreduktion, klinische Symptome, Methämoglobinbildung). Die nächst höhere Dosis von 750 mg/kg • d, wirkte fetotoxisch (verringerte Fetengewichte bei Ratten). Teratogene Wirkung wurde nicht beobachtet.

Eine weitere Studie von Derelanko et al. (2003) exponierte weibliche Ratten an den Trächtigkeitstagen 6-15 via Schlundsonde gegenüber 60-600 mg/kg • d. Bei allen exponierten Muttertieren traten Milzvergrößerungen auf, in Vorstudien auch Methämoglobinämie. Dosen ab 200 mg/kg • d bewirkten maternal klinische Symptome von Toxizität und Gewichtsreduktion. Fruchtschädigende Effekte wurden nicht beobachtet.

In der älteren Studie an Kaninchen in einem Dosisbereich von 10-80 mg/kg • d an den Trächtigkeitstagen 6-18 (IHF, 1990a; Mercieca et al., 1991) ergab sich ein NOAEL für fruchtschädigende Wirkung von 20 mg/kg • d. Diese Dosen wirkten bereits maternal toxisch (Gewichtsreduktion, klinische Symptome, Methämoglobinbildung). Die entsprechende nächst höhere Dosis von 40 mg/kg • d bewirkte eine erhöhte Abortrate. Teratogene Wirkung wurde nicht beobachtet.

Ähnlich waren die Befunde in einer weiteren Teratogenitätsstudie an Kaninchen (Derelanko et al., 2003). Hierbei wurden Dosen von 8-40 mg/kg • d an den Trächtigkeitstagen 6-18 verabreicht. Bei der höchsten Dosis wurden ebenfalls vermehrt Aborte beobachtet (NOAEL 24 mg/kg • d), allerdings starben zusätzlich 8 der 18 Muttertiere, die überlebenden Tiere zeigten toxische Symptome. Ab 24 mg/kg • d war die maternale Gewichtszunahme reduziert. Vorstudien zeigten das Auftreten von Methämoglobinämie ab Dosen von 10 mg/kg • d. Diese Studie ergab keine Hinweise auf teratogene Effekte, selbst bei maternal massiv toxisch wirkenden Dosen.

In einer 2-Generationenstudie an Ratten (orale Exposition ab 10 Wochen vor Verpaarung bis zum Ende der Trächtigkeit, 10, 100 und 200 mg/kg • d) wirkte die höchste Dosis bereits deutlich toxisch auf die Elterntiere (erhöhte Mortalität, Gewichtsreduktion, klinische Anzeichen von Intoxikation). Postnatale Toxizität (nicht näher spezifiziert) wurde nicht beobachtet (Tyl et al. 1996).

## 7. Gentoxizität

Butanonoxim zeigte, wie auch Acetoxim, in den üblichen Tests auf Gentoxizität in vitro und in vivo keine mutagene oder gentoxische Wirkung. In Abschnitt 9 wird der

mögliche Mechanismus einer leberspezifischen Gentoxizität diskutiert, inkl. einer graphischen Übersicht der zur Aktivierung nötigen Metabolismusschritte.

### **in vitro**

Butanonoxim erwies sich in den meisten Untersuchungen zur Gentoxizität in vitro mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Fraktion aus den Lebern von Ratten oder Hamstern) als nicht gentoxisch. Negative Ergebnisse wurden in folgenden Assays erhalten: Genmutation in *Salmonella typhimurium* (TA97, 98, 100, 1535, 1537, 1538, 2637; in Konzentrationen bis zu 10000 µg/Platte) und *Escherichia coli* WP2uvr, Schwesterchromatidaustausch in CHO-Zellen, Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen, außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS) in primären Rattenhepatozyten. Auch im Maus-Lymphoma-Assay (TK-Lokus, primäre Gentoxizität) war Butanonoxim mit metabolischer Aktivierung durch Ratten-S9-Mix negativ. Ohne metabolische Aktivierung wirkte Butanonoxim bei Konzentrationen, die bereits zytotoxisch wirkten, positiv (Araki et al., 1986; Greim, 1997; Rogers-Back et al., 1988).

In einem weiteren Ames-Test mit TA1535 war Butanonoxim bei metabolischer Aktivierung mit Hamster S9-Fraktion positiv (NTP, 1999; Prival und Zeiger, 1998).

Die überwiegend negativen Befunde von Butanonoxim in Standardtests zur Gentoxizität in vitro stehen in Übereinstimmung mit der Beobachtung, dass auch für das homologe Ketoxim Acetoxim in vitro bisher keine gentoxischen Wirkungen nachgewiesen werden konnten (Greim 1997). Acetoxim induzierte weder DNA-Reparatursynthese in V79-Zellen, primären Schafsamenblasenzellen und primären Rattenhepatozyten noch Mutationen am HPRT-Locus in V79-Zellen oder die Entstehung von modifizierter DNA-Nukleoside in Schafsamenblasenzellen und primären Rattenhepatozyten (Greim, 1997).

### *Gentoxizität Metabolite:*

Dagegen zeigten vermutete reaktive Metabolite des Acetoxims und des Butanonoxims direkte mutagene Wirkungen und induzierten DNA-Reparatur (näheres hierzu siehe Abschnitt 9):

Das Nitronat des 2-Nitrobutans, ein Metabolit des Butanonoxims, erwies sich im Gentoxizitätstest in *Salmonella typhimurium* TA100 und TA102 (10 - 80 µmol/Platte) als mutagen, also direkt gentoxisch, Nitrobutan selbst wirkte nicht signifikant mutagen, jedoch waren die Revertanzahlen bei metabolischer Aktivierung im unteren Dosisbereich (ohne Zytotoxizität) höher als ohne metabolische Aktivierung. Ein vergleichbarer Effekt zeigte sich bei Nitropentan und Nitrocyclopentan (bei starker mutagener Wirkung der Nitronate) (Conaway et al., 1991a), so dass möglicherweise eine höhere Zytotoxizität im Vergleich zu Nitropropan für die negativen Befunde der höheren Nitroalkane verantwortlich sein dürfte.

Fiala et al. (1995) beobachteten in Rattenhepatozyten nach Inkubation mit 2-Nitroalkanen Induktion von DNA-Reparatur, wobei 2-Nitrobutan etwas schwächer wirksam war als 2-Nitropropan. Ein weiteres Experiment dieser Autoren zeigte, dass unter geeigneten Bedingungen die Nitronate des 2-Nitropropans und 2-Nitrobutans in vergleichbarer Aktivität DNA-Modifikationen (8-Amino- und 8-Oxoguanosin) erzeugten.

Butanonoxim-O-sulfat führte in vitro an isolierter Thymus-DNA des Kalbs bei 0,72 mM nicht zu 8-Amino-deoxyguanosin und zu einem geringen Anstieg von 8-Oxo-

deoxyguanosin, bei 7,2 mM war auch 8-Amino-deoxyguanosin nachweisbar. Hydroxylamin-O-sulfat führte in gleicher Dosierung zu starken Anstiegen. Nur Hydroxylamin-O-sulfat verursachte in *S. typhimurium* TA100 Mutationen (Schauer et al., 2000).

### **in vivo**

In vivo-Studien mit oraler Gabe von Butanonoxim kamen durchwegs zu negativen Ergebnissen (*Drosophila melanogaster*: 7500 mg/kg Futter, 3 Tage, Geschlechtschromosomen-gebundene rezessive Letalmutationen; Mäuse: 13 Wochen über Trinkwasser, bis 10000 mg/l Trinkwasser, Mikronukleustest in Knochenmark und peripherem Blut; Ratten: oral, einmalig bis zu 1200 mg/kg, Chromosomenaberrationen im Knochenmark). Bei diesen in vivo-Studien wurde vermutet, dass die reaktiven Spezies nicht die untersuchten Organe erreichten (Environment Canada, 2010; Greim, 1997; NTP, 1999).

Nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 2,24 mmol/kg Butanonoxim (ca. 195 mg/kg) wurden in der Leber von männlichen Fischer-344-Ratten DNA-Modifikationen (DX1) und RNA-Modifikationen (RX1 und RX2) sowie eine erhöhte Bildung von 8-Hydroxydeoxyguanosin in der DNA bzw. 8-Hydroxyguanosin in der RNA nachgewiesen (Hussain et al., 1991). Die Modifikation RX2 wurde als 8-Aminoguanosin identifiziert (Sodum et al., 1993). In einer späteren Arbeit beschreiben Sodum und Fiala (1998), dass es sich bei den Modifikationen DX1 und RX1 um die entsprechenden N2-Aminoguanine handelt. Auch nach inhalativer Exposition (max. 375 ppm) wurden bei Ratten in der Leber RNA-Addukte (8-Oxoguanosin und 8-Aminoguanosin) nachgewiesen, bei den Männchen in 5-fach höherer Menge als bei den Weibchen. An der DNA war nach einmaliger inhalativer Exposition jedoch 8-Oxodesoxyguanosin bei Kontrollen und exponierten Tieren in gleicher Konzentration nachweisbar (Friedewald et al., 2001).

#### *Gentoxizität Acetoxim:*

Acetoxim führte nach oraler und nach i.p.-Applikation ebenfalls zu oxidativen und DNA- und RNA-Schäden in der männlichen Ratte (Hussain et al., 1990).

#### *Gentoxizität 2-Nitropropan:*

Gemäß dem vermuteten Wirkungsmechanismus verursacht 2-Nitropropan keine Mikronuklei im Knochenmark, aber Genmutationen und DNA-Reparatur in der Leber von Mäusen sowie DNA-Fragmentierung in der Leber, nicht aber in Lunge, Niere, Knochenmark oder Gehirn von Ratten nach oraler Exposition (Robust Study Summaries 2-nitropropane, <http://webnet.oecd.org/hpv/UI/handler.axd?id=8b074f12-3a9a-4096-8807-263ffecf5b37>).

Die Substanz wird in Bewertungen im Rahmen der Erstellung von Screening Information Datasets (SIDS) der OECD als gentoxisch bewertet ([http://webnet.oecd.org/hpv/UI/SIDS\\_Details.aspx?Key=e998df3b-580e-4dbd-8cc4-8ce67137f52d&idx=0](http://webnet.oecd.org/hpv/UI/SIDS_Details.aspx?Key=e998df3b-580e-4dbd-8cc4-8ce67137f52d&idx=0)).

#### *Gentoxizität Metabolite:*

Nach i.p. Applikation von 2-Nitrobutan 2,24 mmol/kg bw wurden bei männlichen Ratten in der Leber Amino- und Hydroxymodifikationen von Guanosinen der DNA gefunden (Conaway et al., 1991b; Hussain et al., 1991), wie auch nach i.p. und orale Applikation von 2-Nitropropan (Conaway et al., 1991b; Friedewald et al., 2001; Guo et al., 1990; Hussain et al., 1990).

Eine direkte Interaktion der Metabolite mit Nukleinsäuren kann vermutet werden (Vortrag Dekant am 15.7.1999 in Raunheim, in Positionspapier Beraterkreis Toxikologie des AGS, Stand Januar 2000).

Die vorliegenden in vivo-Befunde zur Entstehung modifizierter Nukleoside deuten darauf hin, dass Butanonoxim sowie alle anderen bislang untersuchten Ketoxime (z.B. Acetoxim, 4-Heptanonoxim, 3-Pentanonoxim) und sekundären Nitroalkane (z.B. 2-Nitropropan, 2-Nitrobutan, 3-Nitropentan) zu den gleichen Nukleinsäure-Modifikationen in der Leber führen, was auf einen gemeinsamen Aktivierungsmechanismus schließen lässt. Allerdings deuten die Beobachtungen auf Unterschiede der Wirkstärke und eine geringe Wirkpotenz von Butanonoxim bzw. seiner Metabolite (z.B. vergleichende Studien von Friedewald et al. 2001 und Schauer et al. 2000). Dieser postulierte Mechanismus erklärt nicht alle experimentellen Befunde und lässt auf weitere relevante Wirkungsmechanismen schließen. Eine ausführlichere Beschreibung dieser Daten und die darauf basierende Diskussion des Wirkungsmechanismus finden sich Abschnitt 9.

## 8. Kanzerogenität

### 8.1 Tierexperimentelle Daten

Greim (1997) berichtet von einem Transformationstest in syrischen Hamsterzellen mit negativem Ergebnis (keine Angabe von Details).

#### **inhalativ**

In Kanzerogenitätsstudien an F344-Ratten und CD-1-Mäusen (15, 75 oder 375 ppm, entsprechend 54, 272 oder 1358 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/d, 5 d/w, Mäuse: 18 Monate, anfangs 60 Tiere pro Geschlecht und Dosis; Ratten: 26 Monate, 80 Tiere pro Geschlecht und Dosis, Ganzkörperexposition) wurde bei männlichen Tieren eine Zunahme der Inzidenzen für Leberadenome und –karzinome beobachtet. Konkret zeigte sich für männliche Ratten eine signifikante erhöhte Zahl für Leberadenome bei 75 ppm und für Leberkarzinome bei 375 ppm. Für männliche Mäuse ergab sich eine signifikant erhöhte Zahl von Leberkarzinomen bei 375 ppm. Trendmäßig war bei männlichen Ratten bereits bei der niedrigsten Dosis ein Anstieg der Rate der Leberadenome erkennbar. Bei weiblichen Tieren beider Spezies war der Anstieg der Leberadenome leicht, jedoch nicht signifikant erhöht. Leberkarzinome traten bei weiblichen Ratten und Mäusen nicht auf. Weiterhin war bei männlichen, nicht aber weiblichen Ratten der Hochdosisgruppe (375 ppm) die Häufigkeit des Auftretens von Fibrome der Brustdrüsen signifikant erhöht. Für Leukämie der mononukleären Zellen zeigte sich bei Ratten bei 375 ppm (männliche Tiere) bzw. bei 75 ppm (weibliche Tiere) eine signifikante Abnahme der Inzidenz, in den übrigen Gruppen (inkl. Kontrolle) ein leichter Anstieg (Newton et al., 2001; Rinehart, 1993; 1994).

Die Tumorinzidenzen in der Leber und der Brustdrüse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

**Tabelle 1:** Tumorfrequenzen in der Inhalationsstudie mit Butanonoxim (Newton et al., 2001; Rinehart, 1993, 1994)

Zielorgan	Geschlecht	0 ppm	15 ppm	75 ppm	375 ppm
<b>Mäuse</b>					
Leberadenome	m	3/50 (6,0%)	10/51 (19,6%)	8/51 (15,7%)	10/49 (20,4%)
	w	0/50 (0%)	0/51 (0)	1/50 (2,0%)	3/50 (6,0%)
Leberkarzinome	m	2/50 (4,0%)	2/51 (3,9%)	1/51 (2,0%)	8/49 (16,3%)*
	w	0/50 (0%)	0/51 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2,0%)
<b>Ratten</b>					
Leberadenome	m	0/50 (0%)	2/51 (3,9%)	5/51 (9,8%)*	18/51 (35,3%)*
	w	0/50 (0%)	0/50 (0%)	2/50 (4,0%)	4/51 (7,8%)
Leberkarzinome	m	0/50 (0%)	0/51 (0%)	1/51 (2,0%)	12/51 (23,5%)*
	w	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/51 (0%)
Brustdrüsen-Fibroadenome	m	2/47 (4,3%)	2/32 (6,3%)	4/38 (10,5%)	9/46 (19,6%)*
	w	10/50 (20%)	7/24 (29,2%)	9/27 (33,3%)	16/50 (32,0%)

\*: signifikanter Unterschied zur Kontrolle

## oral

Entsprechende Daten liegen nicht vor.

## dermal

Entsprechende Daten liegen nicht vor.

## 8.2 Humandaten

Entsprechende Daten liegen nicht vor.

## 9. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Aus den in den vorangehenden Abschnitten beschriebenen Studien geht hervor, dass es sich bei Butanonoxim um ein Leberkanzerogen handelt, dass vor allem bei männlichen Ratten, aber auch bei männlichen Mäusen wirksam ist. Der Mechanismus der Kanzerogenese ist unbekannt, jedoch können Erkenntnisse zu Verbindungen mit verwandter Struktur herangezogen werden:

Für das dem Butanonoxim strukturverwandte, ebenfalls nur in männlichen Ratten leberkanzerogene Acetoxim (Mirvish et al., 1982) wurde postuliert, dass es in vivo zu 2-Nitropropan metabolisiert wird und dann über reaktive Intermediate Nukleinsäuremodifikationen und Lebertumoren erzeugt. Sodom und Mitarbeiter (1993) schlugen für 2-Nitropropan einen Mechanismus der Nukleinsäureadduktbildung vor, welcher über das intermediäre Nitronat des Nitropropans verläuft, dessen Deoxygenierung und Sulfatierung durch Arylsulfotransferase zum Hydroxylamin-O-sulfonat führt. Dieses setzt spontan ein hochreaktives, nukleinsäurereaktives Nitreniumion frei (Sodom

et al., 1994). Der geschilderte Metabolismus wird in der folgenden Abbildung veranschaulicht:

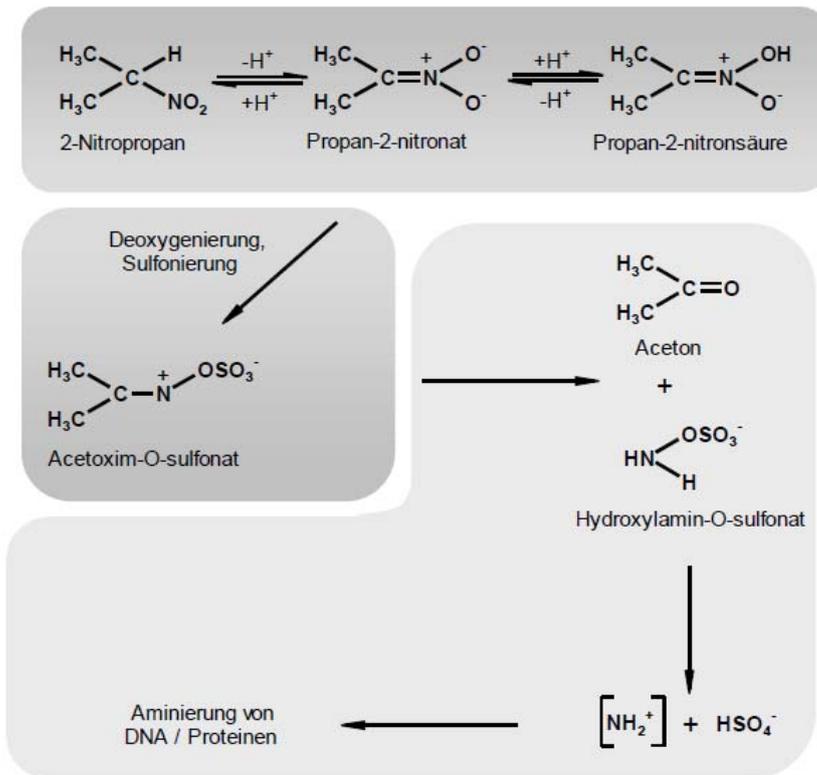


Abb. 30: Schema der Aktivierung von 2-Nitropropan (Sodum und Fiala, 1998; Kreis et al., 1998; Andrae et al., 1999)

**Abbildung 1:** Metabolische Aktivierung des Nitropropans durch Sulfotransferasen zu gentoxischen Metaboliten (aus: Pabel, 2003)

Für diesen Mechanismus spricht:

- Nitropropan wirkt in V79-Hamsterzellen in vitro nicht mutagen, jedoch in mit Sulfotransferasen (humane Sulfotransferase1A1 oder Sulfotransferase1A1 von Ratten) transfizierten Zelllinien (Glatt et al., 2000),
- das Nitronat des Nitropropans induzierte in diesen transformierten Zelllinien DNA-Reparatur und erzeugte 8-Amino- und 8-Oxoguanosine, nicht aber in den Ursprungszellen, welche keine Sulfotransferase exprimieren (Kreis et al., 2000),
- Nitronate der 2-Nitroalkane bilden bei in vitro-Inkubation mit Arylsulfotransferase von Ratten und Guanosin 8-Amino- und 8-Oxoguanosine (Fiala et al., 1995),
- Hydroxylamin-O-sulfat erzeugt bei in vitro Inkubation mit DNA 8-Oxo- und 8-Aminoguanosine (Schauer et al., 2000) und ist deshalb wahrscheinlich das ultimate mutagene Agens,
- Guo et al. (1990) beobachteten für 2-Nitropropan und Acetoxim in der Leber männlicher Ratten sowohl bezüglich Gentoxizität (DNA-Adduktbildung) als

auch kanzerogenen Effekten eine erhöhte Sensitivität im Vergleich zu weiblichen Tieren.

- Nach einer neueren Bewertung der U.S.EPA wird 2-Nitropropan insgesamt als gentoxische Substanz in vivo bewertet ([http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/79469\\_2-Nitropropane\\_March\\_2011.pdf](http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/79469_2-Nitropropane_March_2011.pdf)).
- Die Substanz wird in Bewertungen im Rahmen der Erstellung von Screening Information Datasets (SIDS) der OECD als gentoxisch bewertet ([http://webnet.oecd.org/hpv/UI/SIDS\\_Details.aspx?Key=e998df3b-580e-4dbd-8cc4-8ce67137f52d&idx=0](http://webnet.oecd.org/hpv/UI/SIDS_Details.aspx?Key=e998df3b-580e-4dbd-8cc4-8ce67137f52d&idx=0)).

Für das strukturverwandte 1-Nitropropan ist zu unterstellen, dass eine vergleichbare Aktivierung nicht möglich ist. 1-Nitropropan zeigt keine hepatokanzerogene Wirkung. Offensichtlich ist das Nitronat am endständigen Atom der Alkankette zu instabil (Conaway et al., 1991a), um vergleichbar wie 2-Nitropropan zu den beschriebenen reaktiven Folgeprodukten (mit entsprechender N-Substituierung am C1-Atom) verstoffwechselt zu werden. Analog ist dies auch für 1-Nitrobutan anzunehmen (die Nitronate von 1-Nitropropan und –butans sind nicht mutagen im Ames-Test, wohl aber die 2-Nitropropan- und –butannitronate, Conaway et al., 1991a).

Folgende Beobachtungen sprechen dafür, dass auch für Butanonoxim ein gleicher Aktivierungsweg angenommen werden kann:

- In vitro-Untersuchungen von Völkel et al. (1999) mit Ratten-, Maus- und humanen Lebermikrosomen zeigen, dass Butanonoxim (in höherer Ausbeute als Acetoxim) zu 2-Nitrobutan bzw. dem entsprechenden Nitronat metabolisiert wird.
- Auch in vivo wurde nach inhalativer Exposition in Ratten ein Stoffwechselfad beobachtet, der mit der Nitrobutanbildung korreliert wurde (Janku et al., 2000b), allerdings nur mit 20% Anteil am gesamten Stoffwechsel (getestet wurden nur Konzentrationen > 265 ppm, 960 mg/m<sup>3</sup>).
- Das Nitronat von 2-Nitrobutan erzeugt (wie auch das des Nitropropan) bei in vitro-Inkubation mit Ratten-Arylsulfotransferase und Guanosin 8-Amino- und 8-Oxoguanosine, wobei quantitativ nur geringe Unterschiede zwischen den Nitronaten von 2-Nitropropan und –butan zu beobachten waren (Fiala et al., 1995).
- Für 2-Nitrobutan wurde nach oraler Gabe in männlichen Ratten (nur dieses Geschlecht getestet, Dosis 175 mg/kg, 1-mal pro Woche, 50 Wochen) eine starke leberkanzerogene Wirkung beobachtet (Fiala et al., 1995): 19 von 20 Tieren entwickelten Hepatokarzinome mit Lungenmetastasen.

Nach i.p. Applikation von 2-Nitrobutan 2,24 mmol/kg wurden bei männlichen Ratten in der Leber Amino- und Hydroxymodifikationen von Guanosinen der DNA gefunden (Conaway et al., 1991b; Hussain et al., 1991), wie auch nach i.p. und oraler Applikation von 2-Nitropropan (Conaway et al., 1991b; Friedewald et al., 2001; Hussain et al., 1990). Aus der ABSTRACT-Veröffentlichung von Friedewald et al. (2001) zu Butanonoxim ergibt sich jedoch ein möglicher Widerspruch, da keine DNA-Addukte nach inhalativer Exposition männlicher Ratten gegenüber 375-1000 ppm (6 Stunden, einmalig) gefunden wurden. In dieser Veröffentlichung wurde eine schwer interpre-

tierbare Zunahme von RNA-Modifikationen beobachtet (Anstieg von 8-Aminoguanosin, dosis- und geschlechtsabhängig, in Männchen verstärkt). Es ist auf die kurze, einmalige Expositionsdauer zu verweisen. Nach Sodum und Fiala (1998) ist der DX1-Nachweis nach Nitroalkanexposition wegen der Instabilität und geringen Ausbeute nur schwer möglich.

Die relative Aktivität der Lebermikrosomen von Ratte, Maus und Mensch korreliert (Verhältnis 1:11:5 in Völkel et al., 1999) bei der Bildung des Nitronats von Nitrobutan in vitro nicht mit der beobachteten Tumorzinzidenz in den Nagerstudien von Newton et al. (2001), wo sich die Ratte als deutlich empfindlicher erwies als die Maus. Weiterhin war die gebildete Nitronatmenge in weiblichen Ratten höher als in männlichen Tieren, sowohl bei Acetoxim als auch bei Butanonoxim, während in den Kanzerogenitätsstudien männliche Tiere empfindlicher reagierten. Völkel et al. (1999) diskutieren diese Tatsache und schlussfolgern, dass die Nitronatbildung deshalb keine dominante Rolle bei der Tumorbildung in der Leber spielen sollte, jedoch andere Folgeprodukte eine Rolle spielen könnten.

Eine andere mögliche Erklärung für diese Diskrepanz zwischen geschlechtsabhängiger Nitronatbildung und Tumorzinzidenzen ist, dass der Sulfotransferaseaktivität bei der weiteren Aktivierung der Nitroderivate eine wesentliche Bedeutung zukommt (s.o.). Es ist nicht ersichtlich, ob bzw. inwieweit die Mikrosomenpräparationen bei Völkel et al. (1999) frei von (zytosolischer) Sulfotransferaseaktivität war (dazu wird nicht berichtet), welche gemäß Abbildung 1 eine Weiterreaktion zum O-Sulfonat und damit eine Abnahme der isolierbaren Nitronatbildung bewirken würde. Männliche Ratten weisen eine deutlich höhere Sulfotransferaseaktivität auf als weibliche Tiere, Ratten tendenziell eine höhere Aktivität als Mäuse (Greim, 1997; Kadlubar et al., 1976; Okuda et al., 1989). Dies würde – wegen der geringeren Deoxygenierung über Sulfotransferasen bei der Maus – eine höhere Nitronatausbeute bei Mäusen im Vergleich zu Ratten sowie bei weiblichen Ratten im Vergleich zu männlichen Tieren erklären. Demnach ist bei Männchen eine vermehrte Bildung des reaktiven Metaboliten Hydroxylamin-O-sulfonat zu unterstellen, was gut mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden der Tumorentstehung korreliert (männliche Tiere zeigten bei Newton et al. (2001) in der Leber höhere Tumorzinzidenzen als weibliche Tiere, dies gilt auch für Acetoxim (Mirvish et al., 1982)). Mit dieser Hypothese stände auch in Einklang, dass das Nitronat des Acetoxims in etwas geringerer Menge als das Nitronat des Butanonoxims isoliert wurde (Völkel et al., 1999). Die Argumentation der Autoren, dass Acetoxim in subchronischen Studien deutlich lebertoxischer wirkt als Butanonoxim und deshalb andere Mechanismen der Giftung relevanter sein müssen, könnte ebenfalls durch eine Sulfotransferase-bedingte Weiterreaktion der Nitronate erklärt werden.

Die DNA-schädigende Wirkung von anderen Butanonoxim-Metaboliten scheint dagegen nicht relevant: Das Butanonoxim-O-Sulfatkonjugat verursachte (wiederum in vitro) bei Inkubation mit Kalbsthymus-DNA nur in hohen Konzentrationen in geringem Ausmaß die Bildung von 8-Oxo- und 8-Aminoguanosinen (Schauer et al., 2000). Dies unterstützt bei einer nachgewiesenen Stabilität des Butanonoxim-O-Sulfats in wässriger Lösung (Schauer et al., 2000) den postulierten Mechanismus der Aktivierung zum gentoxischen Hydroxylamin-O-sulfonat, welche offensichtlich nur in biologischen Systemen, nicht aber in wässriger Lösung stattfindet.

In Gesamtschau der Daten scheint die Aktivierung von Butanonoxim zu gentoxischen Metaboliten prinzipiell möglich, es bestehen aber Zweifel, inwieweit andere Mechanismen mit zur kanzerogenen Wirkung beitragen bzw. diese sogar evtl. dominieren.

Bei dieser Sachlage ist plausibel, dass eine direkte Interaktion eines leberspezifisch aktivierten Metaboliten mit den Nukleinsäuren in der Leber zu den kanzerogenen Wirkungen von Butanonoxim in der Leber beiträgt und somit keine Schwellendosis für die kanzerogene Wirkung abzuleiten ist (Greim, 1997; Schneider et al., 2002; Schuhmacher-Wolz et al., 2002). Aus diesem Grund scheint eine quantitative Abschätzung des kanzerogenen Risikos ohne Wirkschwelle gerechtfertigt, auch wenn die vorliegenden „klassischen“ Untersuchungen zur Gentoxizität überwiegend negative Befunde liefern. Dennoch kann aber auch die nicht gentoxisch bedingte lebertoxische Wirkung zu den beobachteten kanzerogenen Effekten mit beitragen. Dieser mögliche Beitrag zytotoxischer Wirkungen (Verstärkereffekt mit der Folge der Sublinearität) ist bei der Risikoextrapolation zu berücksichtigen (siehe im Detail im folgenden Abschnitt).

Als Ursache für die negativen Befunde bei Studien zur Gentoxizität scheint plausibel, dass es unter den *in vitro*-Versuchsbedingungen nicht zur Bildung des reaktiven Metaboliten (Nitronat des 2-Nitrobutans) kommt. In den meisten nichthepatischen Zellen fehlen die für die Aktivierung des Anions erforderlichen Enzyme (Greim, 1997), während in genetisch modifizierten Zellen mit Sulfotransferase-Expression gentoxische Wirkung beobachtet werden konnte (Glatt et al., 2000; Kreis et al., 2000). Bei den *in vivo*-Untersuchungen wurden in der Leber (Zielorgan der kanzerogenen Wirkung) in geringem Umfang Nukleinsäuremodifikationen beobachtet. Bei den anderen *in vivo*-Studien kann vermutet werden, dass die Metabolite nicht das untersuchte Organ (Knochenmark) erreicht haben bzw. in diesen Organen nicht die nötige enzymatische Ausstattung für die entsprechende metabolische Aktivierung des Butanonoxims vorliegt.

AgBB (2005), Environment Canada (2010) und OECD (2003) favorisieren einen nicht gentoxischen Wirkungsmechanismus, da in den Standardtests auf gentoxische Wirkungen negative Ergebnisse erhalten wurden. Die oben diskutierten Daten für eine leberspezifische gentoxische Wirkung wurden aber bei diesen Autoren nicht geführt. Wolfgang Dekant kommt in einem unveröffentlichten Dossier (Comments on the conclusion regarding a mutagenic mode-of-action (MoA) for the liver tumorigenicity of methyl ethyl ketoxime (butanone oxime) in rats, im Auftrag von Honeywell Inc., Aug 2012) ebenfalls zum Schluss, dass Butanonoxim nicht als gentoxisch zu betrachten ist.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass Butanonoxim in 2 Tierspezies dosisabhängig zu Kanzerogenität in der Leber führt und dass auch ein relevanter Metabolit, 2-Nitrobutan, ein Kanzerogen in der Leber ist. Die geschlechtsspezifische Ausprägung kann durch die unterschiedliche Sulfotransferaseaktivität begründet werden. Gentoxische Metaboliten von 2-Nitrobutan sind auch *in vivo* nach i.p.-Applikation gefunden worden. Ein gentoxischer Mechanismus kann anhand der gefundenen und postulierten reaktiven Metaboliten zudem plausibel begründet werden. Die überwiegend negativen Befunde zur Gentoxizität von Butanonoxim *in vitro* oder *in vivo* ist meist durch die fehlende oder unzureichende Aktivierung erklärbar (keine/ beschränkte Sulfotransferaseaktivität im entsprechenden *in vitro*-System oder im untersuchten Organ). Erkenntnisse zum Mechanismus werden durch Daten zu Acetoxim und den entsprechenden Metabolismus über 2-Nitropropan umfassend gestützt. Eine *in vivo*-Untersuchung, bei der nach inhalativer einmaliger Exposition gegenüber Butanonoxim keine DNA-Veränderungen (jedoch RNA-Modifikationen) gefunden wurden, die nur als Abstract vorliegt, reicht daher nicht aus, um einen gentoxischen Mechanismus für die Kanzerogenese von Butanonoxim mit hinreichender Sicherheit

ausschließen zu können. Es ist hervorzuheben, dass die OECD weitere Untersuchungen zu Einordnung der krebserzeugenden Wirkung fordert und darauf verweist, dass auch seitens der U.S. EPA weiterer Klärungsbedarf gesehen wird.

Letztlich ist aber die Entscheidung über den Mechanismus der kanzerogenen Wirkung theoretischer Natur, da die Kanzerogenität bei der gegebenen Sachlage nicht den bewertungsrelevanten Endpunkt darstellt. Da es sich bei Butanonoxim nach der Legaleinstufung um einen Verdachtsstoff handelt und da es sich, sofern sich der Krebsverdacht bestätigt, um ein (relativ) schwaches Kanzerogen handelt, werden die nichtkanzerogenen Effekte für die Ableitung des AGW entscheidend. Die Annahme eines nicht-gentoxischen Krebsmechanismus würde zu höheren Werten im Vergleich zur gentoxisch basierten Risikoabschätzung führen, somit blieben weiterhin die nichtkrebserzeugenden Wirkungen entscheidend für die Bewertung von Butanonoximin.

## 10. AGW- bzw. ERB-Ableitung

### 10.1 Relevante systemische oder lokale nicht krebserzeugende Wirkung

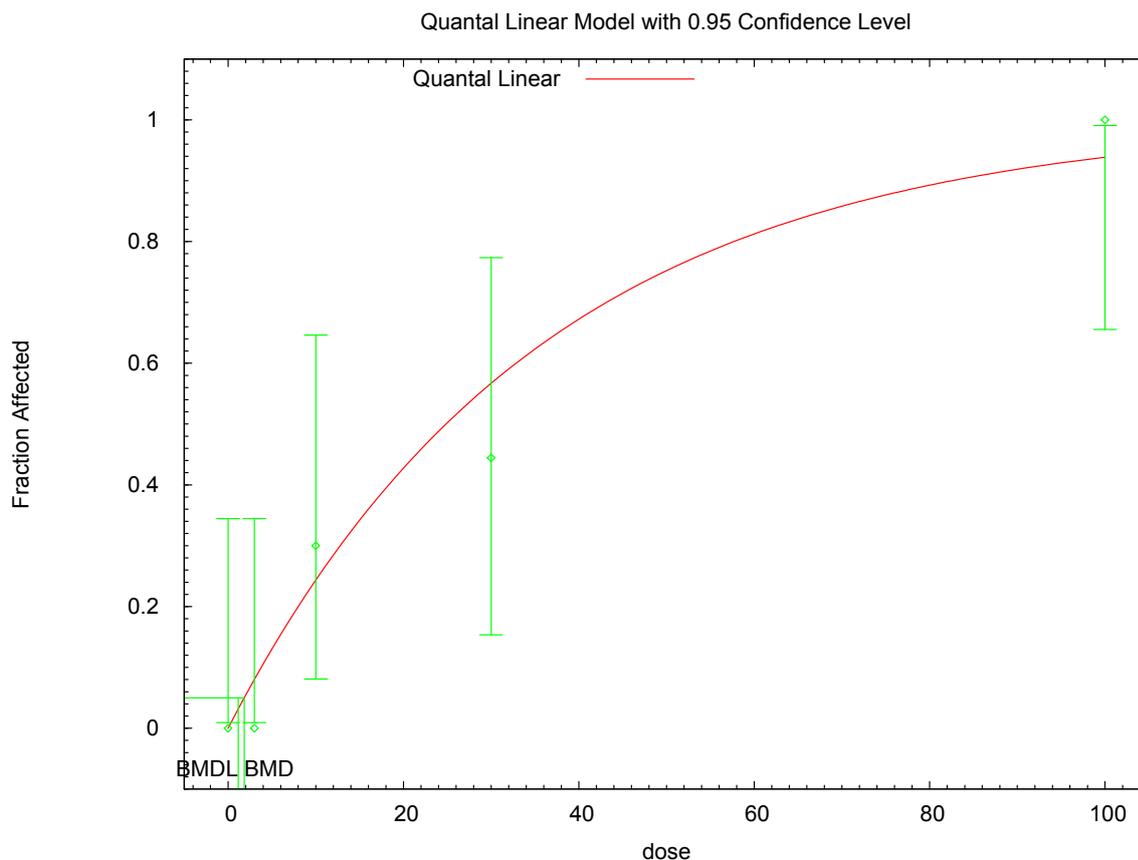
In der Kanzerogenitätsstudie von Newton et al. (2001) und Rinehart (1993 und 1994) wurden nicht krebserzeugende Wirkungen an verschiedenen Zielorganen beobachtet, ab der niedrigsten getesteten Konzentration von 15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>) trat bei Ratten und Mäusen Degeneration des olfaktorischen Epithels in der Nase, Lebertoxizität (Spongiosis hepatis, basophile Foci, intrazytoplasmatische Vakuolenbildung bei Ratten, Pigmentablagerungen, Nekrosen, hepatozelluläre Hypertrophie, granulomatöse Inflammation bei Mäusen) und Kongestion der Milz auf. Für diese Effekte ist aus diesen Studien keine NOAEC abzuleiten, jedoch wurden in der subchronischen Studie von Newton et al. (2002) auch niedrigere Konzentrationen getestet, die eine NOAEC darstellen (siehe im Folgenden). Methämoglobinbildung, welche bei oraler Exposition im Hintergrund steht, wurde in dieser Langzeitstudie in beiden Spezies erst bei der höchsten Konzentration beobachtet. Fruchtschädigende Effekte wurden erst bei maternal toxischen Konzentrationen beobachtet. Teratogene Wirkungen traten nicht auf.

Die durch Butanonoxim bei Versuchstieren ausgelöste Methämoglobinämie wird wahrscheinlich („strong circumstantial evidence“, NTP, 1991) durch das Hydroxylamin als Hydrolyseprodukt des Butanonoxims, welches Nitritbildung bewirkt. Eine Folge der Erythrozytenschädigung sind Milzveränderungen (Hämosiderose, Organvergrößerung) und extramedulläre Hämatopoese. Das Wirkungsprofil des Oxims (u.a. Methämoglobinbildung, Schädigung der olfaktorischen Epithelien und der Leber, Harnblasenhyperplasie) unterscheidet sich deutlich von dem des Butanons (vor allem Neurotoxizität), so dass trotz der gezeigten Bildung von Butanon als Metabolit von Butanonoxim offensichtlich unterschiedliche Mechanismen zum Tragen kommen. (EPA, 2003; Greim, 1997).

15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>) stellten in der Kanzerogenitätsstudie als niedrigste getestete Konzentration bei Ratten und Mäusen die LOAEC für Degeneration des olfaktorischen Epithels und Leberschäden dar. In der 13-Wochenstudie von Newton et al. (2002) an Mäusen wurde für die Effekte am Atemwegsepithel bei einer niedrigeren LOAEC von 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>) auch eine NOAEC von 3 ppm (10,8 mg/m<sup>3</sup>) berichtet. Mäuse erweisen sich hinsichtlich der Effekte auf die oberen Atemwege als sensitivste Spezies. Für diesen Endpunkt liegt offensichtlich keine deutliche Progredienz der Wirkung vor. Das Auftreten der Effekte im dorsalen Meatus ist lt. Newton et al.

(2002) typisch für direkten Kontakt mit wasserlöslichen Stoffen; das Fehlen von Effekten im respiratorischen Epithel deutet darauf hin, dass es sich nicht um eine direkte zytotoxische Wirkung handelt, sondern eine lokale Verstoffwechslung eine Rolle spielt.

Gemäß der Methodik zur Ableitung von AGW-Werten ist vom NOAEC einer Studie als Startpunkt einer Grenzwertableitung (Point of Departure, POD) auszugehen. Im Folgenden wird gemäß der Methodik des Leitfadens zur Quantifizierung der Krebsrisikozahlen (AGS, 2008) eine Benchmark-Dosis-Modellierung auf einem Risikoniveau von 5 % Inzidenz durchgeführt ( $BMD_{05}/BMD_{L05}$ ), vom Risikoniveau vergleichbar einer NOAEC). Zur Anpassung an die experimentellen quantalen Daten wurde die Benchmark-Dose-Software (BMDS) Version 2.2 der U.S. EPA verwendet. Zur Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz wurde die extra risk-Methode gewählt. Hierbei wurden zunächst alle in der Benchmark-Software BMDS zur Verfügung stehenden Modelle verwendet. Das Quantal-Linear-Modell (abgeleitet vom Weibull-Modell) zeigte den besten Kurvenfit (höchster p-Wert). Die Ergebnisse der Modellierung sind im Anhang 1 im Detail dargestellt. Die Modellierung des Quantal-Linear-Modells zeichnet sich neben der besten Anpassung an die Versuchsdaten auch durch den geringsten Abstand  $BMD/BMDL$  (unteres Konfidenzintervall der BMD) aus. Die BMD ist 1,84 ppm ( $6,66 \text{ mg/m}^3$ ). Diese Modellierung ist in der folgenden Abbildung wiedergegeben.



**Abbildung 1:** Modellierung der Benchmarkdosis für Butanonoxim, Effekte auf das Atemwegsepithel in Mäusen, Studie von Newton et al. (2002), quantale Daten

Nachdem keine deutliche Progredienz der beobachteten Effekte ersichtlich ist (s.o.), ist keine Zeitextrapolation von subchronischer auf chronische Dauer erforderlich.

Gemäß der Methodik entspricht das Atemvolumen bei inhalativer 6 h/d Exposition von Mäusen dem halben menschlichen Atemvolumen unter Arbeitsplatzbedingungen (AGS, 2008). Aus der tierexperimentellen  $BMD_{05}$  von 1,8 ppm ( $6,66 \text{ mg/m}^3$ ) resultiert also eine humanäquivalente Konzentration von  $3,33 \text{ mg/m}^3$ . Zur Berücksichtigung der gesamten Intraspezies- und Interspeziesvariabilität wird gemäß der genannten Methodik ein Faktor von 5 veranschlagt.

Somit resultiert ein

**AGW-analoger Wert für nicht kanzerogene Wirkungen in Höhe von  $0,66 \text{ mg/m}^3$  (gerundet auf  $1 \text{ mg/m}^3$ ).**

Eine Reduktion des Faktors von 5 (wegen vorliegender Langzeitstudien in 2 Spezies mit Testung hoher Konzentrationen) scheint angesichts der kanzerogenen Wirkung der Substanz nicht angemessen.

Üblicherweise wäre für einen AGW-analogen Wert die BMDL und nicht die BMD heranzuziehen (abweichend von kanzerogenen Endpunkten). Im vorliegenden Fall scheint uns jedoch ein Abweichen vom Default und die Verwendung der maximum likelihood-Schätzung gerechtfertigt, da die Effekte bei 10 ppm (der LOAEC) reversibel waren (nach 13 Wochen Regenerationsdauer, kürzere Beobachtungszeiten nicht untersucht). Diese Sachlage wird durch Orientierung an der maximum likelihood-Schätzung reflektiert. Somit ist eine weitere Absenkung, auch angesichts der berichteten NOAEC von 3 ppm (=  $BMD_{05}$ ) nicht erforderlich.

In unterschiedlichen Testsystemen (Maximierungstest, Bühler-Test mit Meerschweinchen, Mouse-Ear-Swelling-Test) wirkte Butanonoxim übereinstimmend hautsensibilisierend. Humandaten sind hierzu nicht bekannt (Greim, 1997). Die Substanz ist in der EU als hautsensibilisierend eingestuft (Skin Sens. 1, nach DFG: Sh). Eine Quantifizierung dieses Endpunktes ist nicht möglich.

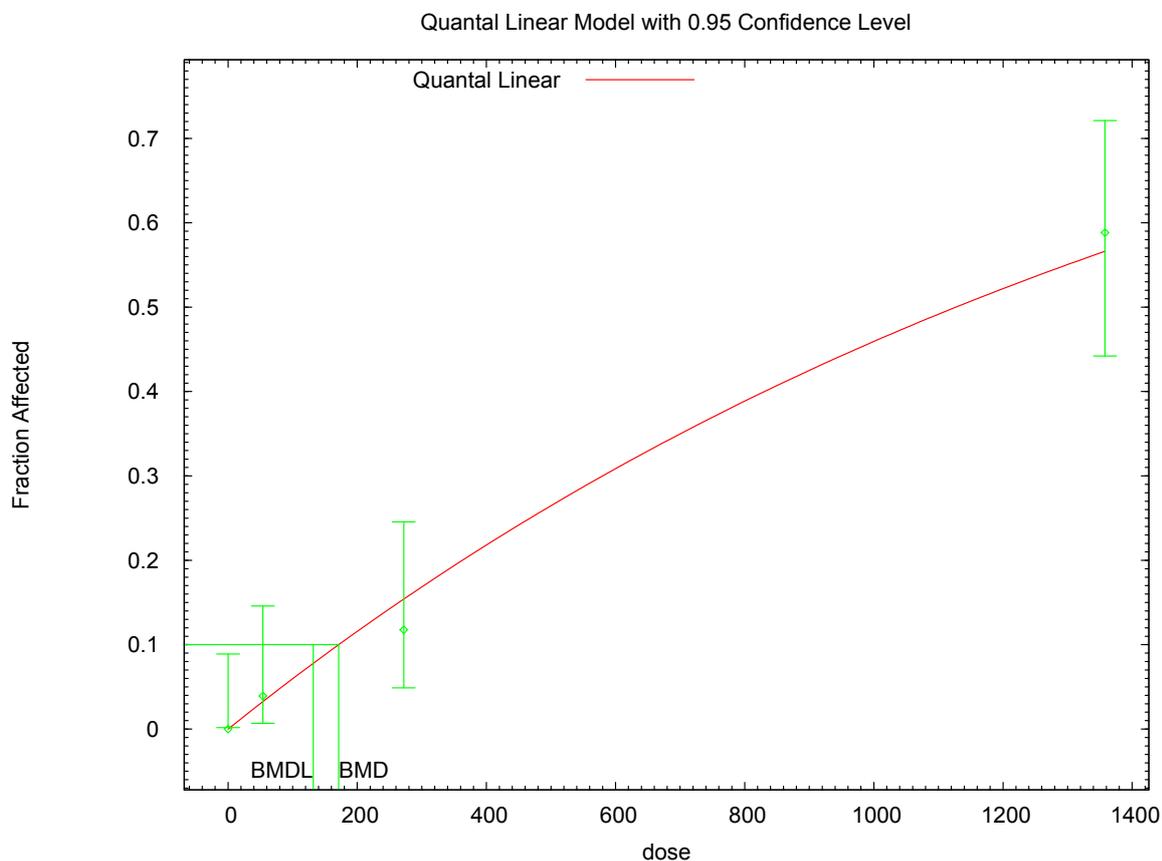
## **10.2 Expositions – Risiko – Beziehung bei krebserzeugender Wirkung**

### **10.2.1 Krebslokalisierung mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen**

Für die Risikoabschätzung der kanzerogenen Wirkung werden die Befunde der Studien von Newton et al. (2001) und Rinehart (1993 und 1994) in der Leber von männlichen Ratten zugrunde gelegt. Zwar wurden auch in der Brustdrüse erhöhte Tumorzinzidenzen beobachtet, jedoch ist in diesem Organ, im Gegensatz zur Leber, ein gentoxischer Wirkungsmechanismus nicht wahrscheinlich: die für die Aktivierung des Nitrobutans verantwortliche Sulfotransferase 1A1 (Glatt et al., 2000) wurde in normalen Brustzellen nicht nachgewiesen, sondern nur Östrogen-Sulfotransferasen (Falany und Falany, 1996). Demnach scheint bei zu vermutendem nicht gentoxischen Wirkungsmechanismus in Brustzellen eine lineare Risikoschätzung nicht angemessen, der AGW zum Schutz vor nicht kanzerogenen Effekten in der Leber beinhaltet auch eine ausreichende Sicherheitsmarge für Brusttumore, da all diese Effekte bei vergleichbaren Konzentrationen beobachtet wurden.

## Leber

Auf Basis der in Abschnitt 8 aufgeführten Inzidenzdaten wurde eine Benchmarkdosis (BMD)-Modellierung durchgeführt. Nachdem Leberadenome als Vorstufe von Karzinomen aufzufassen sind, wurden die addierten Inzidenzen für diese beiden Tumorarten für die quantitative Risikoabschätzung verwendet. Im Folgenden wird gemäß der Methodik des Leitfadens eine Benchmark-Dosis-Modellierung auf einem Risikoniveau von 10 % Tumorzinzidenz durchgeführt (BMD<sub>10</sub>). Zur Anpassung an die experimentellen Daten wurde die Benchmark-Dose-Software (BMDS) Version 2.2 der U.S. EPA verwendet. Die Kurvenanpassung erfolgte mittels der maximum likelihood-Methode. Zur Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz wurde die extra risk-Methode gewählt. Das Quantal-Linear-Modell ergab unter den zur Verfügung stehenden Modellen die beste Anpassung an die Versuchsdaten. Die Modellierung ist in der folgenden Abbildung wiedergegeben. Sie ergab eine BMD<sub>10</sub> von gerundet 171 mg/m<sup>3</sup>. Die Details dieser Benchmark-Dosis-Modellierung finden sich in Anhang 2.



**Abbildung 2:** Modellierung der Benchmarkdosis für Butanonoxim, Leberkanzerogenität in männlichen Ratten, Studien von Newton et al. (2001) und Rinehart (1993 und 1994)

Die experimentell ermittelte BMD<sub>10</sub> in Höhe von (gerundet) 171 mg/m<sup>3</sup> entspricht unter Umrechnung der 6 h/d-Exposition auf Arbeitsplatzbedingungen einer humanäquivalenten Konzentration von 85,5 mg/m<sup>3</sup> (171 mg/m<sup>3</sup> x 0,5). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Expositionsdauer pro Jahr nur über 48 Wochen geht statt im Experiment über 52 Wochen (x52/48). Gemäß der Methodik des Leitfadens ergibt sich dann für das Humanäquivalent bei der arbeitslebenslangen Exposition (x 75/40 Jahre) eine

**hBMD<sub>10</sub> von 174 mg/m<sup>3</sup>**

Entsprechend wären in **linearer Extrapolation** Konzentrationen von

7,0 mg/m<sup>3</sup> für ein Risiko von 4:1.000 (0,4%)

0,7 mg/m<sup>3</sup> für ein Risiko von 4:10.000 (0,04%)

0,07 mg/m<sup>3</sup> für ein Risiko von 4:100.000 (0,004%)

abzuleiten).

Im Falle von Butanonoxim ist ein Beitrag zytotoxischer Wirkungen bei der Krebsentstehung zu vermuten (proliferative Verstärkung), da bereits ab der niedrigsten getesteten Konzentration (welche auch leicht kanzerogen wirkte) von 15 ppm in den Studien von Newton et al. (2001) und Rinehart (1993 und 1994) bei Ratten lebertoxische Wirkung (Spongiosis Hepatis, basophile Foci, Vakuolisierung) beobachtet wurde. Speziell die zystische Degeneration der Leber (Spongiose) wird in männlichen Ratten bereits bei 15 ppm verstärkt gefunden und wird mit der Kanzerogenese in Verbindung gebracht. Auch bei dem Leberkanzerogen 2-Nitropropan wird vermutet, dass die lebertoxische Wirkung zur Kanzerogenität beiträgt ([http://www.nel.edu/pdf\\_w/23\\_4/NEL230402A08\\_EI-Sokkary\\_rw.pdf](http://www.nel.edu/pdf_w/23_4/NEL230402A08_EI-Sokkary_rw.pdf)). Es ist anzunehmen, dass hepatotoxische Effekte verstärkend zur kanzerogenen Wirkung von Butanonoxim beitragen, dieser Beitrag ist aber nicht zu quantifizieren. Gemäß der Methodik wird deshalb angenommen, dass bei der NOAEC für verstärkende, nicht krebserzeugende Wirkung mit einer Risikoreduktion um den Faktor 10 zu rechnen ist. Eine NOAEC für Lebereffekte in der Ratte ist nicht berichtet, da bereits bei der niedrigsten Expositionskonzentration der Kanzerogenitätsstudie Leberschäden auftraten.

Eine Übersicht über dosisabhängige nicht kanzerogene Lebereffekte in männlichen und weiblichen Ratten gibt die folgende Tabelle.

**Tabelle 2:** Nicht kanzerogene Lebereffekte in männlichen und weiblichen Ratten mit Butanonoxim (Rinehart, 1993, 1994) am Ende der Inhalationsstudie (zusätzlich Zwischenbefund bei Vakuolisierung)

Konzentration	0 ppm	15 ppm	75 ppm	375 ppm	0 ppm	15 ppm	75 ppm	375 ppm
	männliche Tiere				weibliche Tiere			
Anzahl Tiere	50	51	51	51	50	50	50	51
Nodule	1	4	7	21	2	2	4	2
Zysten	0	1	1	14	0	0	0	0
Basophile Foci	22	23	25	35	37	29	40	46
Spongiosis hepatis	12	18	20	25	1	0	0	4
Vakuolisierung (12 Monate interim)	0	2	3	8	0	0	0	0

<b>Vakuolisierung</b>	14	12	22	22	9	12	12	15
-----------------------	----	----	----	----	---	----	----	----

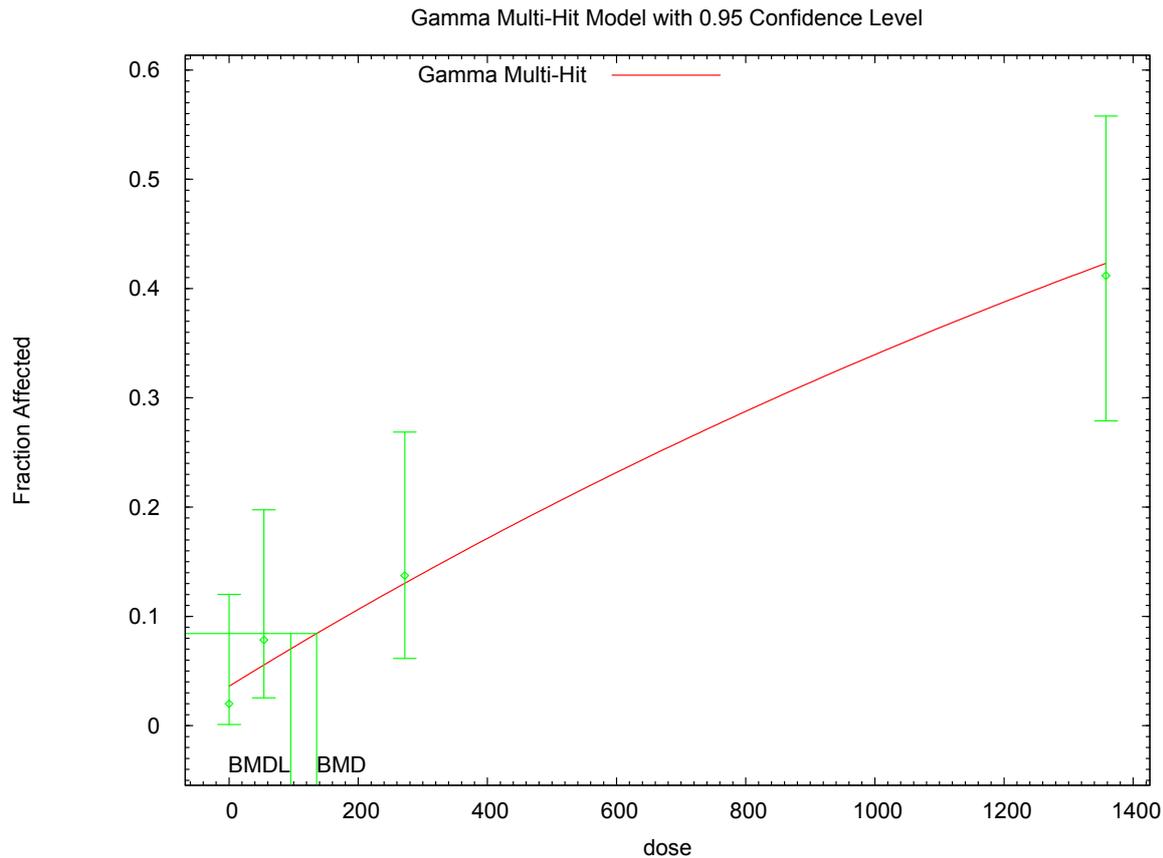
Basophile Foci und Spongiosis hepatis (bei Männchen) traten zwar auch schon in der Kontrollgruppe in relevanter Häufigkeit auf, jedoch verstärkte sich der Schweregrad der beobachteten Läsionen mit zunehmender Expositionskonzentration (nicht modellierbar mit BMDS-Software). Die nicht kanzerogenen Lebereffekte (auch: Nekrosen, Entzündungen) sind zwar nicht für alle Endpunkte durchgängig, jedoch hinsichtlich Nodul-, Zystenbildung und Auftreten von Spongiosis hepatis bei männlichen Tieren verstärkt ausgeprägt. Die Vakuolisierung von Hepatozyten zeigte gegen Ende der Studie ebenfalls eine hohe Rate in den Kontrollgruppen und keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede, jedoch waren diese Veränderungen bei der Interim-Untersuchung nach 12 Monaten klar dosisabhängig und traten bei Männchen verstärkt auf. Die Lebergewichte waren bei männlichen Tieren der Hochdosisgruppe im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant erhöht, jedoch war die Gewichtszunahme bei Ausschluss der Tiere mit Tumoren nicht mehr signifikant. Die Lebergewichte der weiblichen Tiere war gegenüber den Kontrollen nicht signifikant erhöht und insgesamt geringer als die der männlichen Tiere.

Für diese Effekte wurden Benchmark-Modellierungen durchgeführt. Die BMDS-Software der EPA bildete (in der Standardeinstellung, zu Modifikationen siehe im Folgenden) die Dosis-Wirkungsverläufe mit allen Modellen nur unbefriedigend ab, da sie die Dosis-Wirkungskurve zu stark linearisierte und deshalb nicht plausible hohe BMD und BMDL resultierten. Dennoch ging aus diesen Modellierungen hervor, dass die Nodulbildung in der Leber männlicher Tiere der empfindlichste Parameter für die nicht kanzerogene Wirkung in der Leber war.

Die meisten geeigneten Modelle (Gamma, Multistage 3-parametrig, Weibull, Quantal-Linear) wiesen bei identischer Anpassungsqualität (p-Werte 0,6285 für alle Modelle) übereinstimmende  $BMD_{05}$  und  $BMDL_{05}$  von 135,7 und 95,5  $mg/m^3$  aus, das LogLogistic-Modell bei  $p = 0,6967$   $BMD_{05}$  und  $BMDL_{05}$  von 108,0 und 70,0  $mg/m^3$ . Das Kriterium niedrigster AIC-Wert als Maß der Anpassung des Modells an die Versuchsdaten bildet die gleiche Abfolge ab: für die ersten 4 Modelle mit p-Werten von 0,6285 resultierte ein identischer AIC-Wert von 152,689, das LogLogistic-Modell weist einen AIC von 152,443 aus.

Einem Vorschlag von Bruce Allen folgend (siehe hierzu auch nachstehenden Abschnitt) wäre die oben abgeleitete  $BMDL_{05}$  von 70,0  $mg/m^3$  des LogLogistic-Modells als Knickstelle der Dosis-Wirkungsbeziehung zu wählen.

Es existieren unterschiedliche Konzepte zur Modellierung, welche bei dem hier zu modellierenden Datensatz zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Im Folgenden wurden Modifikationen der Standardeinstellungen der BMDS-Software durchgeführt und diese Ergebnisse für die Ableitung verwendet. Zum Vergleich mit diesen Modellierungen ist in der folgenden Abbildung die Modellierung des Gamma-Modells in der Standardeinstellung (Parameterrestriktion  $Power \geq 1$ ) gezeigt, welches bei Freigabe der Parameter (siehe nachstehend: modifizierte Modelleinstellungen) die niedrigste BMD/BMDL modellierte. Die resultierende Anpassung im unteren Kurvenbereich mit deutlicher Überschätzung der Hintergrundinzidenz führt in der Standardeinstellung zu den genannten hohen  $BMD_{05}$ - und  $BMDL_{05}$ -Werten von 135,7 bzw. 95,5  $mg/m^3$ .



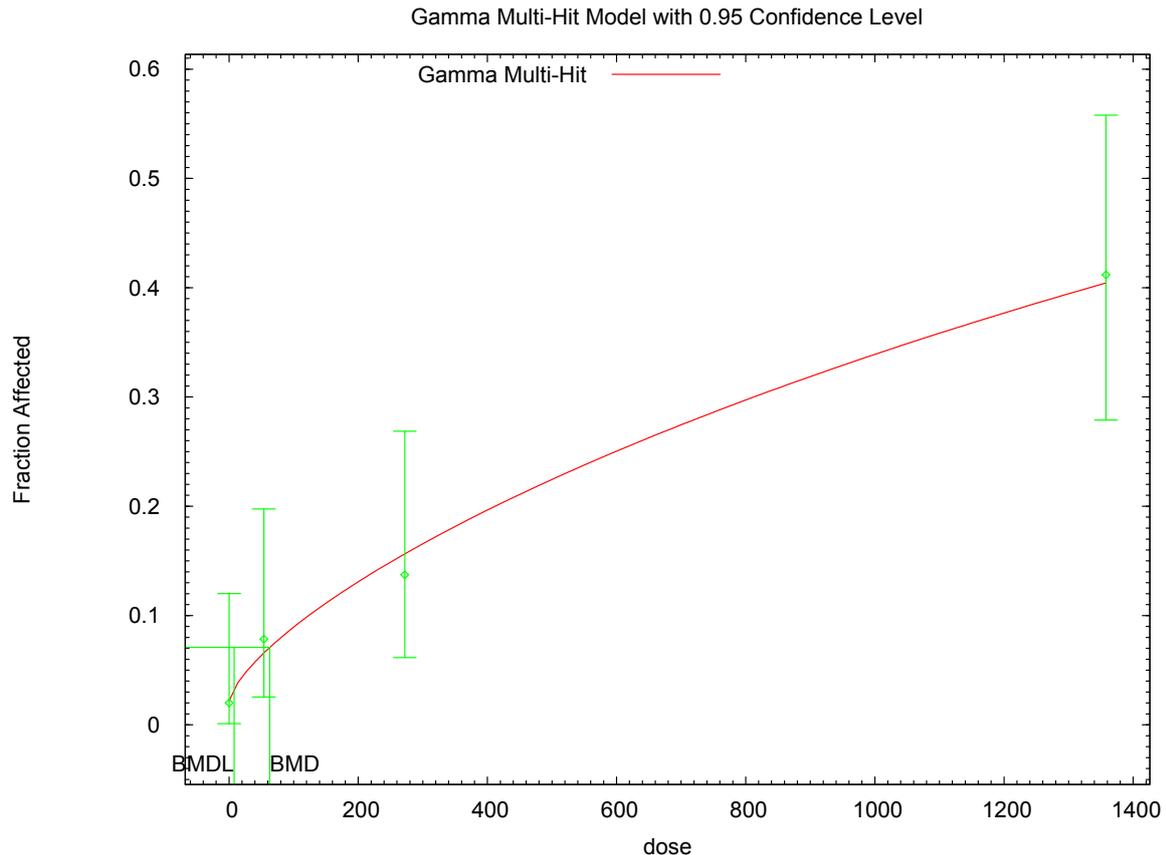
**Abbildung 3:** Modellierung der Benchmarkdosis für Butanonoxim, nicht kanzerogene Effekte (Nodule) in der Leber männlicher Ratten, Studien von Newton et al. (2001) und Rinehart (1993 und 1994), Modell mit Parameterrestriktion

### Modifizierte Modelleinstellungen:

Nachdem aus der Standardeinstellung der BMD-Software eine optisch nicht befriedigende Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung resultierte, wurden für die Modelle mit Restriktionen der vorgegebenen Modellparameter im Menü diese Einschränkung aufgehoben, wie dies auch explizit von der EFSA in der Anleitung zum Gebrauch von Benchmark-Software empfohlen wird (EFSA, 2011). Diese Empfehlung erfolgt trotz des Verweises in EFSA (2009) auf einen Passus in einem EPA-Dokument, in dem die Problematik dieser Freigabe diskutiert wird (mögliche Steigung im Nullpunkt bei freigegebenen Parametern unendlich und somit nicht plausibel, dies ist aber nur relevant bei extrem niedrigen Dosen). Diese nicht beschränkte Wahl der Modellparameter stellt bei einer anderen Benchmark-Software, der PROAST-Software der niederländischen Gesundheitsbehörde (RIVM), Version 32.2), die Standardeinstellung dar. Die Modellierung mittels der EPA BMD-Software (ohne Parameterrestriktion) liefert dementsprechend gleiche Ergebnisse wie PROAST (siehe Anhang 3).

Im Rahmen einer externen Expertenbewertung (Bruce Allen) wurde diese gewählte Vorgehensweise, bei der die Modellparameter der EPA-Software freigegeben werden, kritisiert. Diese Kritik steht aber im Gegensatz zu den Empfehlungen der EFSA, welche gerade die Restriktion der Modellparameter als zu korrigierende Einschränkung kritisiert und deren Freigabe fordert. Die der EFSA entsprechende Vorgehensweise wird im Folgenden dargestellt:

Die folgende Abbildung zeigt das Gamma-Modell mit der niedrigsten  $BMDL_{05}$  von  $7,9 \text{ mg/m}^3$  bei dem höchsten p-Wert unter den getesteten Modellen. Zwar resultiert hieraus eine mathematisch geringfügig schlechtere Anpassung (p-Wert von 0,5882) im Vergleich zur Modellierung zur Standardeinstellung, jedoch zeigt sich optisch eine deutlich plausiblere Modellierung der Dosis-Wirkungskurve im unteren Dosisbereich und eine niedrigere BMDL, was nach EFSA bei vergleichbarer Anpassungsqualität das entscheidende Kriterium der Modellwahl darstellen sollte. Die modifizierten LogLogistic und Weibull-Modelle ergaben nur wenig höhere BMDL-Werte (9 und  $11 \text{ mg/m}^3$ ).



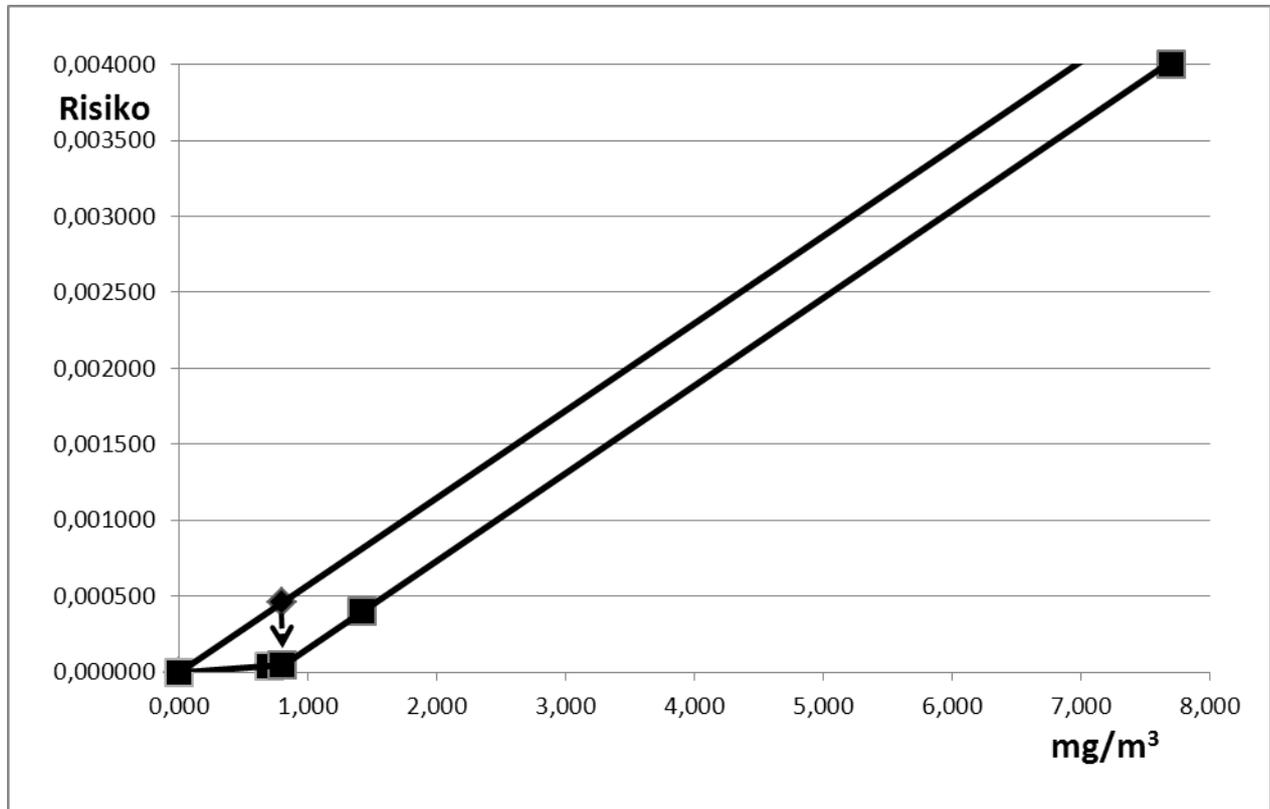
**Abbildung 4:** Modellierung der Benchmarkdosis für Butanonoxim, nicht kanzerogene Effekte (Nodule) in der Leber männlicher Ratten, Studien von Newton et al. (2001) und Rinehart (1993 und 1994), Modell ohne Parameterrestriktion

Diese niedrigste BMDL von  $7,9 \text{ mg/m}^3$  (2,2 ppm) entspricht einem Humanäquivalent am Arbeitsplatz von  $0,8 \text{ mg/m}^3$  (Faktor 2 für Zeitanpassung auf 8h; Faktor 5 für Variabilitätsfaktor). Diese Konzentration stellt die Knickstelle dar und korrespondiert nach linearer Abschätzung mit einem Risiko von  $4,6 \times 10^{-4}$ , welches auf  $4,6 \times 10^{-5}$  reduziert wird.

Die Ableitung der Geradengleichungen für die resultierende Knickfunktion ist im Anhang 4 aufgeführt. Gemäß der Geradengleichung  $y = 0,000577x - 0,000416$  (oberhalb Knickstelle) und  $y = 0,0000574713x$  (unterhalb Knickstelle) ergeben sich damit Konzentrationen von

**7,7 mg/m<sup>3</sup> für ein Risiko von 4:1.000 (0,4%)**  
**1,4 mg/m<sup>3</sup> für ein Risiko von 4:10.000 (0,04%)**  
**0,7 mg/m<sup>3</sup> für ein Risiko von 4:100.000 (0,004%).**

Die Daten sind in der folgenden Abbildung veranschaulicht.



**Abbildung 5:** Knickfunktion mit Knickstelle 0,8 mg/m<sup>3</sup> für nicht krebserzeugende Verstärkerwirkung für Butanonoxim, Basis Leberkanzerogenität in männlichen Ratten, Studie von Newton et al. (2001), Rinehart (1993) und (1994)

## 10.2.2 Risikoquantifizierungen und Richtwerte anderer Organisationen

### ECHA Registrierungsossier (2012)

Im verfügbaren Registrierungsossier auf der Website der Europäischen Chemikalienagentur (<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>) wird für Arbeiter ein DNEL für lokale Effekte bei chronischer Exposition von 3,33 mg/m<sup>3</sup> ausgewiesen. Es wurden die gleichen Daten, jedoch andere Extrapolationsfaktoren verwendet. Für systemische Effekte bei chronischer Exposition wurde ein DNEL von 9 mg/m<sup>3</sup> abgeleitet (basierend auf nicht kanzerogenen Effekten), also etwa den Faktor 8 höher als die oben abgeleiteten Werte auf Basis nicht kanzerogener Effekte. Details der Ableitung sind nicht angegeben, jedoch lässt sich vermuten, dass die Basisstudie (key study) eine nicht publizierte Industriestudie mit 4 Wochen Expositionsdauer von Ratten gegenüber Konzentrationen bis 440 ppm (1440 mg/m<sup>3</sup>) darstellt. In dieser Studie wurde eine NOAEC von 90 mg/m<sup>3</sup> für Methämoglobinbildung ermittelt. Die Studie von Newton et al. (2002) wurde in diesem Dossier nur als „supporting study“ berichtet, ebenfalls mit der NOAEC von (gerundet) 11 mg/m<sup>3</sup>.

## OECD (2003)

Im SIDS Initial Assessment Profile wurde Butanonoxim auf Basis der „klassischen“ Tests auf Gentoxizität nicht als gentoxisch bewertet (die mögliche leberspezifische Aktivierung, siehe Abschnitt 9, wurde nicht diskutiert). OECD sieht weiteren Forschungsbedarf zur abschließenden Einordnung der Kanzerogenität von Butanonoxim.

## Arbeitsplatzgrenzwerte

### DFG

Von der DFG wurde angesichts der kanzerogenen Wirkung kein MAK-Wert aufgestellt (DFG, 2011). Butanonoxim gilt nach DFG als wahrscheinliches Humankanzero-gen (MAK, Kat.2), mit ähnlicher Begründung wie im vorliegenden Dokument.

### OSHA

In einem OSHA-Dokument aus dem Jahr 2007 zur Analytik ([http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH\\_253642.html](http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_253642.html)) wird der von uns herangezogene NOAEL von 3 ppm auf Basis subakuter Daten bestätigt und ein unit risk von  $2.53 \times 10^{-6}$  pro  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Leberadenome) bzw.  $1.13 \times 10^{-6}$  pro  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Leberkarzinome) genannt. Die zugrunde gelegte tierexperimentelle Studie ist die von Newton et al. (2001), wie auch von uns herangezogen. Nach Umrechnung auf den Arbeitsplatz ließe sich danach für ein addiertes Risiko für Leberadenome und -karzinome ein Toleranzrisiko (4:1000) bei ca.  $4,4 \text{ mg}/\text{m}^3$  berechnen (Extrapolation von  $20 \text{ m}^3/\text{Tag}$  auf  $10 \text{ m}^3/8 \text{ h}$ , von 52 Wochen auf 48 Wochen und 75 Jahren auf 40 Jahre Exposition). Dieser Wert weicht nur um einen Faktor von etwa 2 gegenüber dem von uns berechneten Risiko ab (Toleranzrisiko bei  $8,3 \text{ mg}/\text{m}^3$  bei linearer Extrapolation,  $9,2 \text{ mg}/\text{m}^3$  unter Berücksichtigung der Knickfunktion). Der Unterschied beruht vermutlich auf der Extrapolation eines Steigungswertes im Niedrigstdosisbereich, auf welchem die unit risk-Festlegung resultiert, auf deutlich höhere Konzentrationen. Ein „Permissible Exposure Limit“ (PEL) wurde von OSHA nicht aufgestellt.

### ACGIH

Ein (früher existierender) TLV-Wert wurde zurückgezogen und kein Wert mehr ausgewiesen (ACGIH, 2011).

### Dänemark

Der dänische vorläufige Arbeitsplatzgrenzwert OEL-TWA (Occupational Exposure Limit-Time Weighted Average) ist 25 ppm (=  $90 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) (IFA, 2012). Eine offizielle Begründung liegt nicht vor. Auf eine Anfrage an die Behörde wurde folgende Information erhalten: „The provisional OEL for Butanone oxime was made by an analogy to the OEL, at that time, for cyclohexanone. The provisional OEL for Butanone oxime was revised in 1988 and was maintained.“ (E-Mail N.R. Vind, 20.4.2012). Nachdem sich bereits die Wirkungsprofile von Butanon und Butanonoxim deutlich unterscheiden, scheint die Ableitung eines Arbeitsplatzwertes auf Basis von Daten zu Cyclohexanonoxim große Unsicherheiten zu beinhalten.

### 10.3 Schlussfolgerung

Risiko	Konzentration
“Point of Departure”: hBMD <sub>10</sub> (Lebertumore, Nelson et al. (2001), Rinehart (1993 und 1994))	174 mg/m <sup>3</sup> ; 48 ppm
4:1.000 (Toleranzrisiko)	7,7 mg/m <sup>3</sup> ; 2,1 ppm
4:10.000 (Akzeptanzrisiko bis 2013)	1,4 mg/m <sup>3</sup> ; 0,4 ppm
Schwellenwert Arbeitsplatz (für nicht krebserzeugende Wirkung: Atemwegseffekte und Lebereffekte)	1mg/m <sup>3</sup> ; 0,3 ppm
4:100.000 (Akzeptanzrisiko nach 2013, spätestens 2018)	0,7 mg/m <sup>3</sup> ; 0,2 ppm

Wegen des nahezu identischen und unsicheren assoziierten Krebsrisikos bei Akzeptanzniveau richtet sich die Expositionsbegrenzung quantitativ an der nicht krebserzeugenden Wirkung aus, die ERB ist nicht maßgeblich. Da es sich nach der offiziellen Einstufung bei Butanonoxim um einen Verdachtstoff (EU-Kategorie 2) handelt, ist es vertretbar, den AGW-analogen Wert von (abgerundet)

#### 1 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) als AGW

nach TRGS 900 einzuordnen und die grundsätzlichen Minimierungsanforderungen im „grünen Bereich“ nach ERB-Konzept nicht ausdrücklich durch Ausweisung eines Akzeptanzrisikos in Verbindung mit einer ERB zu dokumentieren.

Es verbleibt eine relevante Unsicherheit bei der Risikoquantifizierung, insbesondere durch

- Unklarheiten beim Mode of Action für die im Tierexperiment beobachteten Effekte (Relevanz der hier grundsätzlich angenommenen Gentoxizität, auch wenn diese nicht explizit belegt ist),
- Unklarheiten in der Rolle des Verstärkereffekts und dessen Schwelle, die hier ohne eindeutige Daten abgeschätzt wurde, die jedoch als plausibel eingeordnet wird.

Butanonoxim wirkt im Tierversuch hautsensibilisierend.

Geeignete Parameter für ein Biomonitoring können im vorliegenden Rahmen nicht benannt werden.

**Somit kann ein AGW in Höhe von 1 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) festgelegt werden.**

**Spitzenbegrenzung/Überschreitungsfaktor:** aufgrund der Hinweise auf lokale Effekte am Atemtrakt erfolgt die Zuordnung zu Kategorie I. Der beobachtete lokale Effekt im Tierversuch lag bei 10 ppm nach chronischer Exposition und war reversibel mit deutlich höherer Schwelle nach akuter Exposition. Vor diesem Hintergrund kann ein Überschreitungsfaktor von 8 gegenüber dem TWA vorgesehen werden.

**Schwangerschaftsgruppe „Y“**, da der Stoff keine spezifische Wirkung auf die Nachkommen hat

**Hautsensibilisierung: Sh** (aufgrund der im Tierversuch nachgewiesenen allergenen Wirkung auf die Haut; cgl. DFG 1997)

**Hautresorption: H (DFG, 1997)**

## 11. Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2011)  
Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices, 2011  
Cincinnati, OH

AgBB, Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten (2005)  
Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC und SVOC) aus Bauprodukten, September 2005, Teil 1 Einführung, Teil 2 Vorgehensweise und Teil 3 NIK-Werte-Liste 2005 sowie Einzelbetrachtung zur Ableitung eines NIK-Wertes für Butanonoxim (BO) = Methyl-Ethyl-Ketoxim (Meko)

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008)  
Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz  
Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS)  
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden  
[http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?\\_blob=publicationFile&v=5](http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?_blob=publicationFile&v=5)

AIHA, American Industrial Hygiene Association (1990)  
Methyl ethyl ketoxime  
In: Workplace Environmental Exposure Level Guide, American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA, USA,

Araki, A.; Takahashi, F.; Matsushima, T. (1986)  
Mutagenicities of oxime compounds in *S. typhimurium* TA98, TA100, TA2637 and *E. coli* WP2 *uvrA*/pKM101  
*Mutation Research - Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 164, 263

Burka, L.T.; Black, S.R.; Mathews, J.M. (1998)  
Disposition of methyl ethyl ketoxime in the rat after oral, intravenous and dermal administration  
*Xenobiotica*, 28, 1005-1015

Conaway, C.C.; Hussain, N.S.; Way, B.M.; Fiala, E.S. (1991a)  
Evaluation of secondary nitroalkanes, their nitronates, primary nitroalkanes, nitrocarbinols, and other aliphatic nitro compounds in the Ames Salmonella assay  
*Mutation Research*, 261, 197-207

Conaway, C.C.; Nie, G.; Hussain, N.S.; Fiala, E.S. (1991b)

Comparison of oxidative damage to rat liver DNA and RNA by primary nitroalkanes, secondary nitroalkanes, cyclopentanone oxime, and related compounds

*Cancer Research*, 51, 3143-3147

Derelanko, M.J.; Rinehart, W.E.; Rodwell, D.E. (2003)

Developmental toxicity studies of methyl ethyl ketoxime (MEKO) in rats and rabbits

*Drug and Chemical Toxicology*, 26, 147-168

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2011)

MAK- und BAT-Werte-Liste 2011. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 47

WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

EFSA, European Food Safety Authority (2009)

Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment SC opinion on BMD

*The EFSA Journal*, 1150, 1-72

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/s1150.pdf>

EFSA, European Food Safety Authority (2011)

Use of BMDS and PROAST software packages by EFSA Scientific Panels and Units for applying the Benchmark Dose (BMD) approach in risk assessment. Technical Report EN113

Parma, Italy

<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/113e.pdf>

Environment Canada (2010)

Screening Assessment for the Challenge. 2-Butanone, oxime (Butanone oxime). Environment Canada, Health Canada, March 2010

online: [http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch7/batch7\\_96-29-7.cfm](http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch7/batch7_96-29-7.cfm) Druckdatum Dezember 2011

EPA, Environmental Protection Agency (2003)

Toxicological Review of Methyl Ethyl Ketone (CAS No. 78-93-3). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)

September 2003

U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC

Fiala, E.S.; Sodum, R.S.; Hussain, N.S.; Rivenson, A.; Dolan, L. (1995)

Secondary nitroalkanes: Induction of DNA repair in rat hepatocytes, activation by aryl sulfotransferase and hepatocarcinogenicity of 2-nitrobutane and 3-nitropentane in male F344 rats

*Toxicology*, 99, 89-97

Friedewald, M.; Filser, J.; Janku, S.; Derelanko, M.; Dekant, W. (2001)  
RNA-modifications after inhalation of methyl ethyl ketoxime in rats. Abstr. 445  
*The Toxicologist*, 60, 93

Glatt, H.; Engelke, C.E.H.; Pabel, U.; Teubner, W.; Jones, A.L.; Coughtrie, M.W.H.;  
Andrae, U.; Falany, C.N.; Meinel, W. (2000)  
Sulfotransferases: genetics and role in toxicology  
*Toxicology Letters*, 341-348

Greim, H. (1997)  
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische  
Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 24. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Guo, N.; Conaway, C.C.; Hussain, N.S.; Fiala, E.S. (1990)  
Sex and organ differences in oxidative DNA and RNA damage due to treatment of  
Sprague-Dawley rats with acetoxime or 2-nitropropane  
*Carcinogenesis*, 11, 1659-1662

Hussain, N.S.; Conaway, C.C.; Guo, N.; Asaad, W.; Fiala, E.S. (1990)  
Oxidative DNA and RNA damage in rat liver due to acetoxime: Similarity to effects of  
2-nitropropane  
*Carcinogenesis*, 11, 1013-1016

Hussain, N.S.; Nie, G.; Conaway, C.C.; Sohn, O.S.; Fiala, E.S. (1991)  
Oxidative damage to liver DNA and RNA of rats treated with ketoximes  
*Proceedings of the American Association for Cancer Research*, 32, 149

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2012)  
GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen  
Unfallversicherung  
Online: <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, Druckdatum 01.06.2012

IHF, Industrial Health Foundation (1990a)  
Range-finding teratology study in rabbits with MEKO, Springborn Laboratories; Inc.  
3224.2  
NTIS OTS 529841

IHF, Industrial Health Foundation (1990b)  
Range-finding teratology study in rats, Springborn Laboratories; Inc. 3224.1  
NTIS OTS 529841

- Janku, S.E.; Faller, T.H.; Dekant, W.; Csanády, G.A.; Filser, J.G. (2000a)  
Inhalation kinetics of methyl ethyl ketoxime in male and female rats: differentiation between three pathways. Abstract 237  
*Toxicology Letters*, 116, Suppl. 1, 64-65
- Janku, S.E.; Faller, T.H.; Dekant, W.; Csanády, G.A.; Filser, J.G. (2000b)  
Toxicokinetics of inhaled methyl ethyl ketoxime and of its metabolite 2-butanone in the rat  
*Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, Suppl. to Vol. 361, 140
- Kadlubar, F.F.; Miller, J.A.; Miller, E.C. (1976)  
Hepatic metabolism of N-hydroxy-N-methyl-4-aminoazobenzene and other N-hydroxy arylamines to reactive sulfuric acid esters  
*Cancer Research*, 36, 2350-2359
- Kreis, P.; Brandner, S.; Coughtrie, M.W.H.; Pabel, U.; Meinel, W.; Glatt, H.; Andrae, U. (2000)  
Human phenol sulfotransferases hP-PST and hM-PST activate propane 2-nitronate to a genotoxicant  
*Carcinogenesis*, 21, 295-299
- Kurita, H. (1967)  
Experimental studies on methyl-ethyl-ket-oxime toxicity  
*Nagoya Journal of Medical Science*, 29, 393-418
- Mercieca, M.D.; Rinehart, W.E.; Hodgson, J.R.; Derelanko, M.J. (1991)  
Developmental toxicity study of methyl ethyl ketoxime (MEKO) in two species  
*Teratology*, 43, 454-455
- Mirvish, S.S.; Salmasi, S.; Runge, R.G. (1982)  
Carcinogenicity test of acetoxime in MRC-Wistar rats  
*Journal of the National Cancer Institute*, 69, 961-962
- Newton, P.E.; Bolte, H.F.; Derelanko, M.J.; Hardisty, J.F.; Rinehart, W.E. (2002)  
An evaluation of changes and recovery in the olfactory epithelium in mice after inhalation exposure to methylethylketoxime  
*Inhalation Toxicology*, 14, 1249-1260
- Newton, P.E.; Wooding, W.L.; Bolte, H.F.; Derelanko, M.J.; Hardisty, J.F.; Rinehart, W.E. (2001)  
A chronic inhalation toxicity/oncogenicity study of methylethylketoxime in rats and mice  
*Inhalation Toxicology*, 13, 1093-1116

NTP, National Toxicology Program (1999)

Technical Report on the Toxicity Studies of Methyl Ethyl Ketoxime (CAS No. 96-29-7) Administered in Drinking Water to F344/N rats B6C3F1 Mice, Toxicity Report Series 51

U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

[http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST\\_rpts/tox051.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox051.pdf)

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2003)

SIDS Initial Assessment Report for SIAM 17. 2-Butanoneoxime (MEKO)

Okuda, H.; Nojima, H.; Watanabe, N.; Watabe, T. (1989)

Sulphotransferase-mediated activation of the carcinogen 5-hydroxymethyl-chrysene. Species and sex differences in tissue distribution of the

*Biochemical Pharmacology*, 38, 3003-3009

Pabel, U. (2003)

Stabile Expression von Sulfotransferasen - allein oder in Kombination mit Cytochrom P450 - in Zelllinien für Mutagenitätsuntersuchungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam

Prival, M.J.; Zeiger, E. (1998)

Chemicals mutagenic in *Salmonella typhimurium* strain TA1535 but not in TA100

*Mutation Research*, 412, 251-260

Rinehart, W.E. (1993)

An Inhalation Oncogenicity Study of Methylethylketoxime in Rats and Mice. Part I - Mice. Study No. 89-8243M. Final Report (Abbreviated Copy - Individual Animal Data Removed)

Industrial Health Foundation Inc. Pittsburgh Pennsylvania

Rinehart, W.E. (1994)

An Inhalation Oncogenicity Study of Methylethylketoxime in Rats and Mice. Part II - Rats. Study No. 89-8243R. Final Report (Abbreviated Copy - Individual Animal Data Removed)

Industrial Health Foundation Inc. Pittsburgh Pennsylvania

Rogers-Back, A.M.; Lawlor, T.E.; Cameron, T.P.; Dunkel, V.C. (1988)

Genotoxicity of 6 oxime compounds in the salmonella/mammalian-microsome assay and mouse lymphoma TK<sup>+/-</sup> assay

*Mutation Research - Genetic Toxicology*, 204, 149-162

Schauer, U.; Friedewald, M.; Derelanko, M.; Dekant, W. (2000)

DNA-damage by hydroxylamine O-sulfate and methyl ethyl ketoxime O-sulfate

*Toxicological Sciences*, 54, Suppl., 219-220

Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002)  
Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02  
Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin

Schuhmacher-Wolz, U.; Konietzka, R.; Schneider, K. (2002)  
Using carcinogenic potency ranking to assign air contaminants to emission classes  
*Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 36, 221-233

Schulze, G.E.; Derelanko, M.J. (1993)  
Assessing the neurotoxic potential of methyl ethyl ketoxime in rats  
*Fundamental and Applied Toxicology*, 21, 476-485

Sodum, R.S.; Fiala, E.S. (1998)  
N2-amination of guanine to 2-hydrazinohypoxanthine, a novel in vivo nucleic acid modification produced by the hepatocarcinogen 2-nitropropane  
*Chemical Research in Toxicology*, 11, 1453-1459

Sodum, R.S.; Nie, G.; Fiala, E.S. (1993)  
8-Aminoguanine: a base modification produced in rat liver nucleic acids by the hepatocarcinogen 2-nitropropane  
*Chemical Research in Toxicology*, 6, 269-276

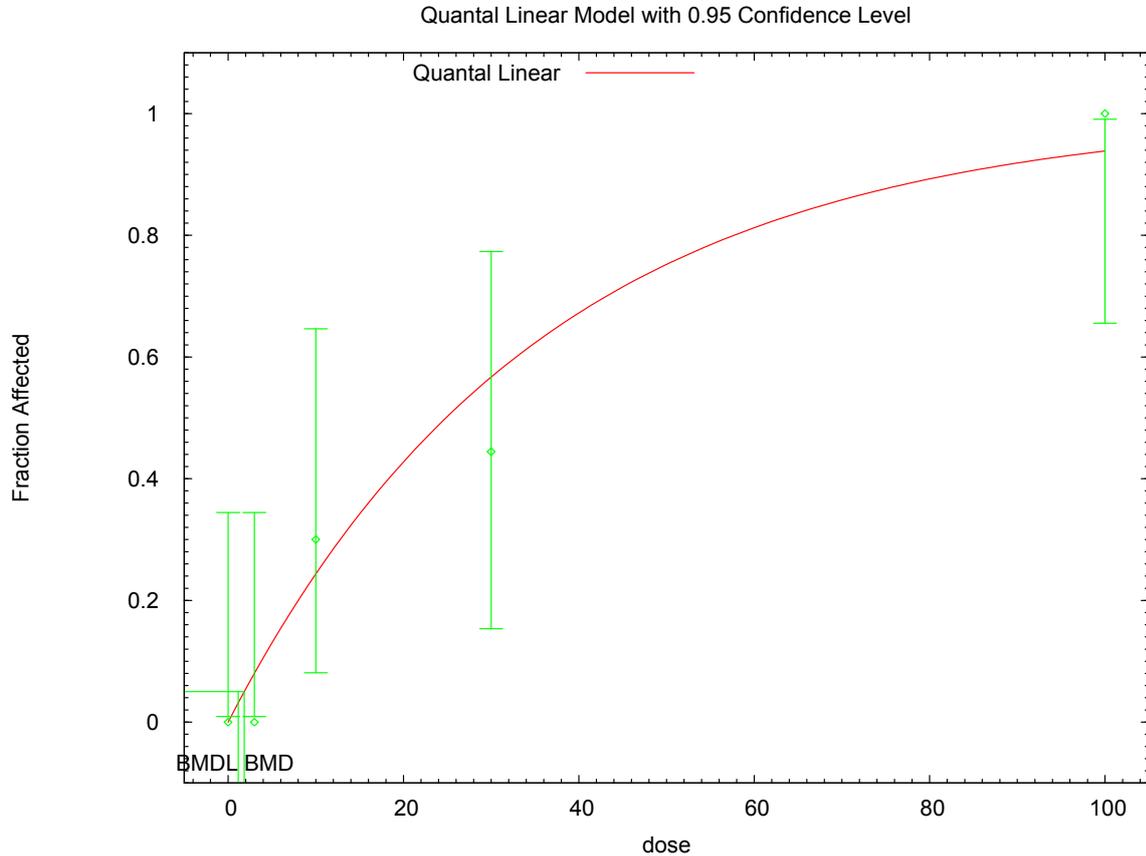
Sodum, R.S.; Sohn, O.S.; Nie, G.; Fiala, E.S. (1994)  
Activation of the liver carcinogen 2-nitropropane by aryl sulfotransferase  
*Chemical Research in Toxicology*, 7, 344-351

Tyl, R.W.; Gerhart, J.M.; Myers, C.B.; Marr, M.C.; Brine, D.R.; Gilliam, A.F.; Seely, J.C.; Derelanko, M.J.; Rinehart, W.E. (1996)  
Reproductive toxicity evaluation of methylethyl ketoxime by gavage in CD rats  
*Fundamental and Applied Toxicology*, 31, 149-161

Völkel, W.; Wolf, N.; Derelanko, M.; Dekant, W. (1999)  
Slow oxidation of acetoxime and methylethyl ketoxime to the corresponding nitronates and hydroxy nitronates by liver microsomes from rats, mice, and humans

**Anhang**  
**Detailberechnungen und Detailtabellen**

**Anhang 1: BMD<sub>05</sub>-Modellierung für Degeneration des olfaktorischen Epithels, Mäuse**



Quantal Linear Model using Weibull Model (Version: 2.15; Date: 10/28/2009)

Input Data File: F:/FoBiG/WP51/ERB/BG-RCI/Butanonoxim/BMDS/qln\_newton-mice-olf\_Opt.(d)

Gnuplot Plotting File: F:/FoBiG/WP51/ERB/BG-RCI/Butanonoxim/BMDS/qln\_newton-mice-olf\_Opt.plt

Mon Aug 20 10:00:32 2012

BMDS\_Model\_Run

~~~~~

The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1-\text{background}) * [1-\text{EXP}(-\text{slope} * \text{dose})]$$

Dependent variable = incidence

Independent variable = conc

Total number of observations = 5

Total number of records with missing values = 0  
 Maximum number of iterations = 250  
 Relative Function Convergence has been set to: 1e-008  
 Parameter Convergence has been set to: 1e-008

#### Default Initial (and Specified) Parameter Values

Background = 0.0833333  
 Slope = 0.023979  
 Power = 1 Specified

#### Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

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

Slope

Slope 1

Parameter Estimates

#### 95.0% Wald Confidence Interval

| Variable   | Estimate  | Std. Err.  | Lower Conf. Limit | Upper Conf. Limit |
|------------|-----------|------------|-------------------|-------------------|
| Background | 0         | NA         |                   |                   |
| Slope      | 0.0279196 | 0.00800071 | 0.0122385         | 0.0436008         |

NA - Indicates that this parameter has hit a bound  
 implied by some inequality constraint and thus  
 has no standard error.

#### Analysis of Deviance Table

| Model         | Log(likelihood) | # Param's | Deviance Test | d.f. | P-value |
|---------------|-----------------|-----------|---------------|------|---------|
| Full model    | -12.2913        | 5         |               |      |         |
| Fitted model  | -14.1169        | 1         | 3.65126       | 4    | 0.4553  |
| Reduced model | -31.631         | 1         | 38.6794       | 4    | <.0001  |

AIC: 30.2339

#### Goodness of Fit

##### Scaled

| Dose | Est._Prob. | Expected | Observed | Size | Residual |
|------|------------|----------|----------|------|----------|
|------|------------|----------|----------|------|----------|

|          |        |       |        |    |        |
|----------|--------|-------|--------|----|--------|
| 0.0000   | 0.0000 | 0.000 | 0.000  | 10 | 0.000  |
| 3.0000   | 0.0803 | 0.803 | 0.000  | 10 | -0.935 |
| 10.0000  | 0.2436 | 2.436 | 3.000  | 10 | 0.415  |
| 30.0000  | 0.5672 | 5.105 | 4.000  | 9  | -0.744 |
| 100.0000 | 0.9387 | 9.387 | 10.000 | 10 | 0.808  |

Chi^2 = 2.25 d.f. = 4 P-value = 0.6895

Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.05

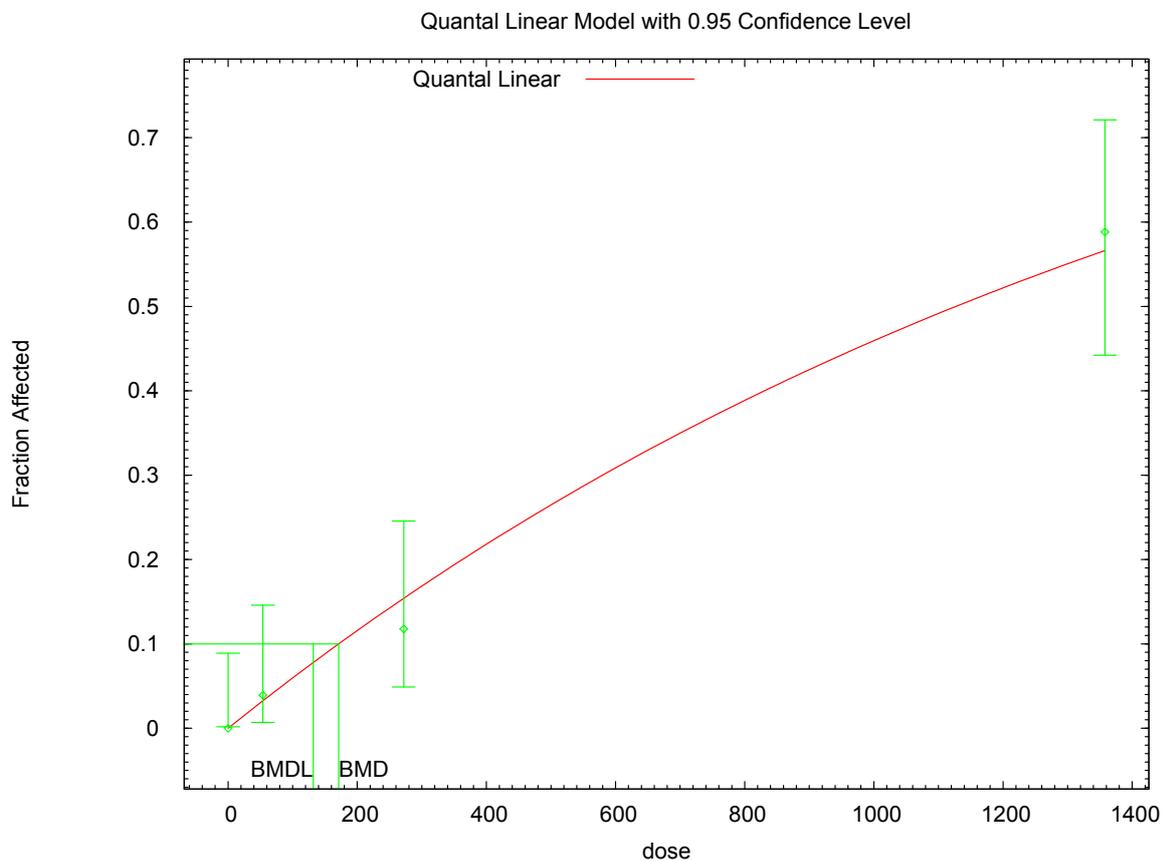
Risk Type = Extra risk

Confidence level = 0.95

BMD = 1.83718

BMDL = 1.16496

**Anhang 2: BMD<sub>10</sub>-Modellierung für hepatokanzerogene Effekte, Ratte**



Quantal Linear Model using Weibull Model (Version: 2.15; Date: 10/28/2009)  
 Input Data File: F:/FoBiG/WP51/ERB/BG-RCI/Butanonoxim/BMDS/qln\_newton-rats-kanz\_Opt.(d)  
 Gnuplot Plotting File: F:/FoBiG/WP51/ERB/BG-RCI/Butanonoxim/BMDS/qln\_newton-rats-kanz\_Opt.plt  
 Mon Aug 20 10:30:02 2012

=====  
 BMDS\_Model\_Run  
 ~~~~~

The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1 - \text{background}) * [1 - \text{EXP}(-\text{slope} * \text{dose})]$$

Dependent variable = Adenome-Karzinome  
 Independent variable = Dose

Total number of observations = 4  
 Total number of records with missing values = 0  
 Maximum number of iterations = 250  
 Relative Function Convergence has been set to: 1e-008  
 Parameter Convergence has been set to: 1e-008

Default Initial (and Specified) Parameter Values

Background = 0.0192308  
 Slope = 0.00063316  
 Power = 1 Specified

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

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

Slope  
 Slope 1

Parameter Estimates

95.0% Wald Confidence Interval				
Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
Background	0	NA		
Slope	0.000614694	0.000102021	0.000414737	0.000814651

NA - Indicates that this parameter has hit a bound implied by some inequality constraint and thus has no standard error.

Analysis of Deviance Table

Model	Log(likelihood)	# Param's	Deviance Test	d.f.	P-value
Full model	-61.4626	4			
Fitted model	-61.824	1	0.7229	3	0.8678
Reduced model	-97.8715	1	72.8179	3	<.0001

AIC: 125.648

Goodness of Fit  
 Scaled

Dose	Est._Prob.	Expected	Observed	Size	Residual
0.0000	0.0000	0.000	0.000	50	0.000
54.0000	0.0326	1.665	2.000	51	0.264
272.0000	0.1540	7.852	6.000	51	-0.719
1358.0000	0.5660	28.867	30.000	51	0.320

Chi^2 = 0.69 d.f. = 3 P-value = 0.8759

Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.1

Risk Type = Extra risk

Confidence level = 0.95

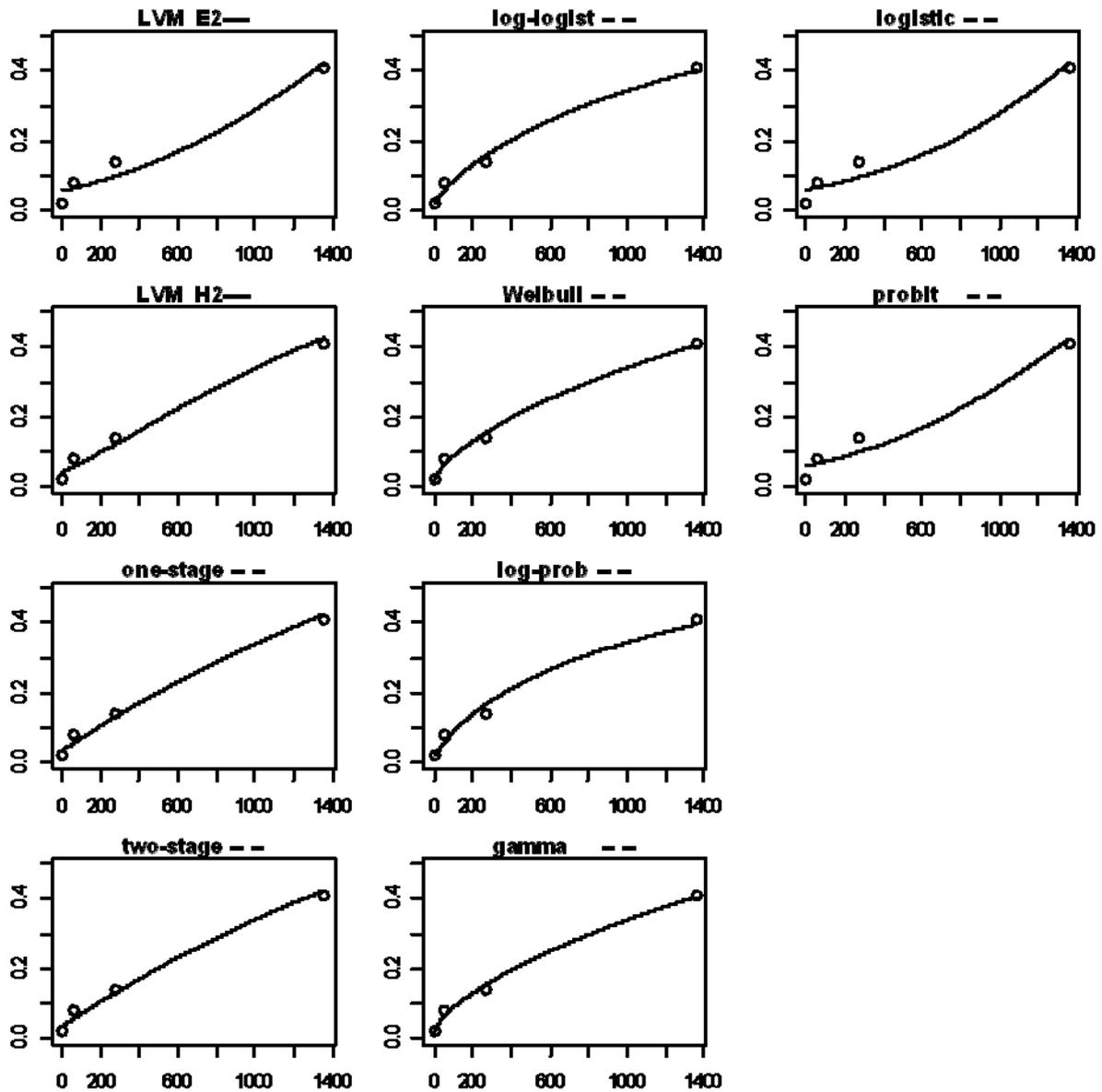
BMD = 171.403

BMDL = 131.868

**Anhang 3: BMD<sub>05</sub>-Modellierung mit PROAST-Software als Vergleich zur Modellierung mit EPA-BMDS**

model	npar	loglik	accept	BMD	BMDL	BMDU
null	1	-90.11	--	NA	NA	NA
full	4	-73.87	--	NA	NA	NA
one-stage	2	-74.34	yes	136	95.5	210
two-stage	3	-74.34	yes	136	95.7	210
log-logist	3	-74.1	yes	70.4	11.3	339
Weibull	3	-74.04	yes	65.8	9.62	332
log-prob	3	-74.25	yes	72.9	13.8	350
gamma	3	-74.02	yes	62.9	7.93	323
logistic	2	-75.37	yes	348	274	442
probit	2	-75.24	yes	1560	266	404
LVM: E2-	2	-75.24	yes	313	247	401
LVM: H2-	2	-74.56	yes	174	125	253

BMR: 0.05 extra risk  
P-value GoF: 0.05  
constraint: no



**Anhang 4: Berechnung der Knickfunktion**

2-Punktegleichung für Knickfunktion				
	Risiko y=	bei Konz. x=	<b>Ausgangsparameter:</b>	<b>Gib ein:</b>
PUNKT I (POD)	0,1	174	Risiko bei POD (z.B. 10% als 0,1)	0,1
PUNKT II (Knickstelle)	4,5977E-05	0,8	Konzentration [mg/m³] bei POD:	174
			Konzentration [mg/m³] Knickstelle:	0,8
			Konzentration [mg/m³] bei AGW-Analog:	0,7

Ergebnisfelder GRÜN	
Risiko bei Knick (linear, vor Reduktion)	0,0004598
Risiko bei Knick (nach Reduktion um Faktor 10)	0,0000460

Eingabefelder GRAU	
--------------------	--

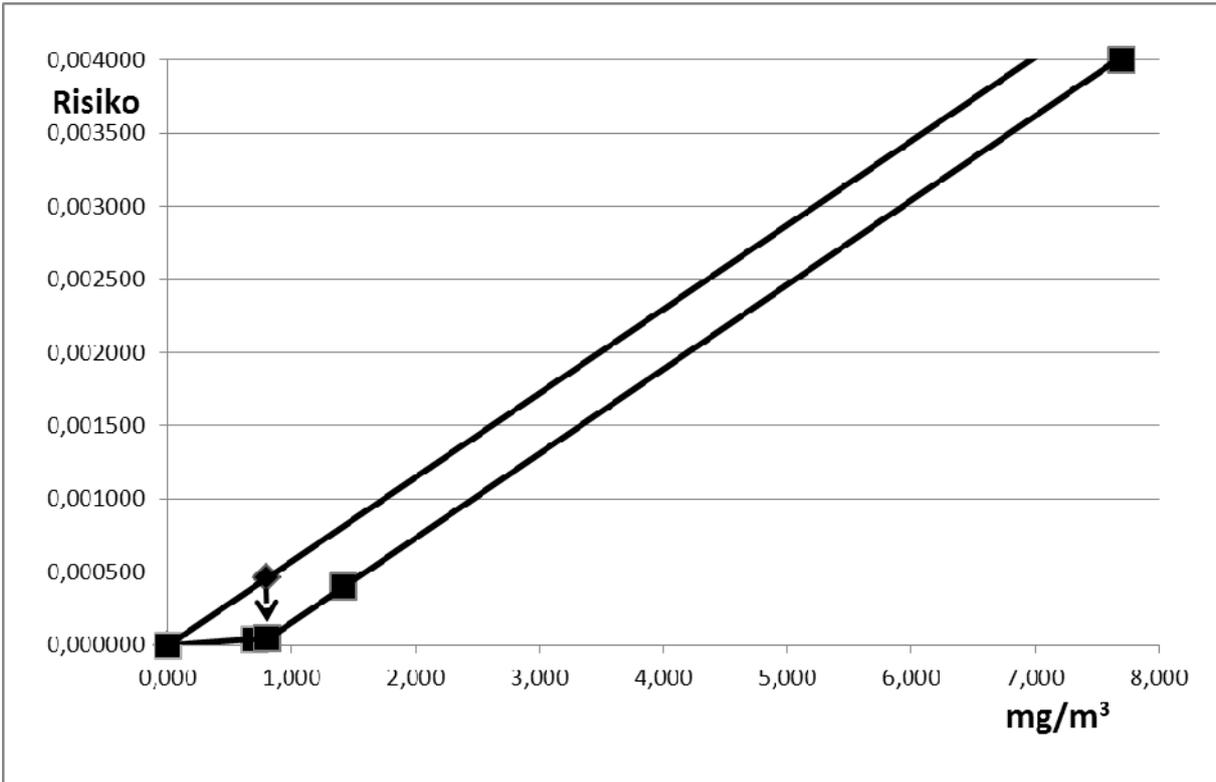
Formel der Risikogeraden über Knick (2-Punkte-Gleichung):			
$Y1=aX1+b; Y2=aX2+b$		<b>Werte (a,b) für 2-Punkte-Gleichung:</b>	
$a= (y2-y1)/(x2-x1)$	0,000577	als a	
	-0,000416	als b	
	-		
<b><math>y=(E14)x+(E15)</math></b>	0,0004157	ok	Kontrolle ok?

	x [mg/m³]=	Zuordnung zum Definitionsbereich	was zählt?
Toleranzrisiko	7,7	über Knick	AGW!
Akzept (4*10-4)	1,4134	über Knick	AGW!
Akzept (4*10-5)	0,6960	unter Knick	ERB ZÄHLT
POD	174,0	Kontrolle: ok	
Knickstelle	0,8000	Kontrolle: ok	Kontrolle ok?

Risiko bei AGW-Analog: x [mg/m³]=	0,7	y = 0,0000402	unter Knick
Risiko bei beliebigem Punkt unter POD: x [mg/m³]=	8	y = 0,0042011	über Knick

Formel der Risikogeraden unter Knick:			
y=ax	a=	5,74713E-05	y=(D32)x

<u>Wenn statt Knickfunktion linear vom POD zum Ursprung extrapoliert worden wäre:</u>			
y=ax	a=	0,000574713	y=(D36)x
		x[mg/m³]=	
Toleranzrisiko (0,4%)		6,96	
Akzeptanz(4*10-4)		0,696	
Akzeptanz(4*10-5)		0,0696	
bei AGW-analog [mg/m³]	0,7	Risiko y =	0,0004023 entspricht [%]:
			0,04



## 11. Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2011)  
Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological  
Exposure Indices, 2011  
Cincinnati, OH

AgBB, Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten (2005)  
Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen  
organischen Verbindungen (VOC und SVOC) aus Bauprodukten, September 2005,  
Teil 1 Einführung, Teil 2 Vorgehensweise und Teil 3 NIK-Werte-Liste 2005 sowie  
Einzelbetrachtung zur Ableitung eines NIK-Wertes für Butanonoxim (BO) = Methyl-  
Ethyl-Ketoxim (Meko)

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008)  
Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber  
krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz  
Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des  
Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS)  
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden  
[http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?__blob=publicationFile&v=5)

AIHA, American Industrial Hygiene Association (1990)  
Methyl ethyl ketoxime  
In: Workplace Environmental Exposure Level Guide, American Industrial Hygiene  
Association, Fairfax, VA, USA,

Araki, A.; Takahashi, F.; Matsushima, T. (1986)  
Mutagenicities of oxime compounds in *S. typhimurium* TA98, TA100, TA2637 and *E. coli* WP2 *uvrA*/pKM101  
*Mutation Research - Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 164, 263

Burka, L.T.; Black, S.R.; Mathews, J.M. (1998)  
Disposition of methyl ethyl ketoxime in the rat after oral, intravenous and dermal  
administration  
*Xenobiotica*, 28, 1005-1015

Conaway, C.C.; Hussain, N.S.; Way, B.M.; Fiala, E.S. (1991a)  
Evaluation of secondary nitroalkanes, their nitronates, primary nitroalkanes,  
nitrocarbinols, and other aliphatic nitro compounds in the Ames Salmonella assay  
*Mutation Research*, 261, 197-207

Conaway, C.C.; Nie, G.; Hussain, N.S.; Fiala, E.S. (1991b)  
Comparison of oxidative damage to rat liver DNA and RNA by primary nitroalkanes,  
secondary nitroalkanes, cyclopentanone oxime, and related compounds

*Cancer Research*, 51, 3143-3147

Derelanko, M.J.; Rinehart, W.E.; Rodwell, D.E. (2003)  
Developmental toxicity studies of methyl ethyl ketoxime (MEKO) in rats and rabbits  
*Drug and Chemical Toxicology*, 26, 147-168

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2011)  
MAK- und BAT-Werte-Liste 2011. Senatskommission zur Prüfung  
gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 47  
WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

EFSA, European Food Safety Authority (2009)  
Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk  
assessment SC opinion on BMD  
*The EFSA Journal*, 1150, 1-72  
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/s1150.pdf>

EFSA, European Food Safety Authority (2011)  
Use of BMDS and PROAST software packages by EFSA Scientific Panels and Units  
for applying the Benchmark Dose (BMD) approach in risk assessment. Technical  
Report EN113  
Parma, Italy  
<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/113e.pdf>

Environment Canada (2010)  
Screening Assessment for the Challenge. 2-Butanone, oxime (Butanone oxime).  
Environment Canada, Health Canada, March 2010  
online: [http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch7/batch7\\_96-29-7.cfm](http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch7/batch7_96-29-7.cfm)  
Druckdatum Dezember 2011

EPA, Environmental Protection Agency (2003)  
Toxicological Review of Methyl Ethyl Ketone (CAS No. 78-93-3). In Support of  
Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)  
September 2003  
U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC

Fiala, E.S.; Sodum, R.S.; Hussain, N.S.; Rivenson, A.; Dolan, L. (1995)  
Secondary nitroalkanes: Induction of DNA repair in rat hepatocytes, activation by aryl  
sulfotransferase and hepatocarcinogenicity of 2-nitrobutane and 3-nitropentane in  
male F344 rats  
*Toxicology*, 99, 89-97

Friedewald, M.; Filser, J.; Janku, S.; Derelanko, M.; Dekant, W. (2001)  
RNA-modifications after inhalation of methyl ethyl ketoxime in rats. Abstr. 445  
*The Toxicologist*, 60, 93

Glatt, H.; Engelke, C.E.H.; Pabel, U.; Teubner, W.; Jones, A.L.; Coughtrie, M.W.H.; Andrae, U.; Falany, C.N.; Meinl, W. (2000)

Sulfotransferases: genetics and role in toxicology

*Toxicology Letters*, 341-348

Greim, H. (1997)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 24. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Guo, N.; Conaway, C.C.; Hussain, N.S.; Fiala, E.S. (1990)

Sex and organ differences in oxidative DNA and RNA damage due to treatment of Sprague-Dawley rats with acetoxime or 2-nitropropane

*Carcinogenesis*, 11, 1659-1662

Hussain, N.S.; Conaway, C.C.; Guo, N.; Asaad, W.; Fiala, E.S. (1990)

Oxidative DNA and RNA damage in rat liver due to acetoxime: Similarity to effects of 2-nitropropane

*Carcinogenesis*, 11, 1013-1016

Hussain, N.S.; Nie, G.; Conaway, C.C.; Sohn, O.S.; Fiala, E.S. (1991)

Oxidative damage to liver DNA and RNA of rats treated with ketoximes

*Proceedings of the American Association for Cancer Research*, 32, 149

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2012)  
GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

Online: <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, Druckdatum 01.06.2012

IHF, Industrial Health Foundation (1990a)

Range-finding teratology study in rabbits with MEKO, Springborn Laboratories; Inc. 3224.2

NTIS OTS 529841

IHF, Industrial Health Foundation (1990b)

Range-finding teratology study in rats, Springborn Laboratories; Inc. 3224.1

NTIS OTS 529841

Janku, S.E.; Faller, T.H.; Dekant, W.; Csanády, G.A.; Filser, J.G. (2000a)

Inhalation kinetics of methyl ethyl ketoxime in male and female rats: differentiation between three pathways. Abstract 237

*Toxicology Letters*, 116, Suppl. 1, 64-65

- Janku, S.E.; Faller, T.H.; Dekant, W.; Csanády, G.A.; Filser, J.G. (2000b)  
Toxicokinetics of inhaled methyl ethyl ketoxime and of its metabolite 2-butanone in the rat  
*Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, Suppl. to Vol. 361, 140
- Kadlubar, F.F.; Miller, J.A.; Miller, E.C. (1976)  
Hepatic metabolism of N-hydroxy-N-methyl-4-aminoazobenzene and other N-hydroxy arylamines to reactive sulfuric acid esters  
*Cancer Research*, 36, 2350-2359
- Kreis, P.; Brandner, S.; Coughtrie, M.W.H.; Pabel, U.; Meinl, W.; Glatt, H.; Andrae, U. (2000)  
Human phenol sulfotransferases hP-PST and hM-PST activate propane 2-nitronate to a genotoxicant  
*Carcinogenesis*, 21, 295-299
- Kurita, H. (1967)  
Experimental studies on methyl-ethyl-ket-oxime toxicity  
*Nagoya Journal of Medical Science*, 29, 393-418
- Mercieca, M.D.; Rinehart, W.E.; Hodgson, J.R.; Derelanko, M.J. (1991)  
Developmental toxicity study of methyl ethyl ketoxime (MEKO) in two species  
*Teratology*, 43, 454-455
- Mirvish, S.S.; Salmasi, S.; Runge, R.G. (1982)  
Carcinogenicity test of acetoxime in MRC-Wistar rats  
*Journal of the National Cancer Institute*, 69, 961-962
- Newton, P.E.; Bolte, H.F.; Derelanko, M.J.; Hardisty, J.F.; Rinehart, W.E. (2002)  
An evaluation of changes and recovery in the olfactory epithelium in mice after inhalation exposure to methylethylketoxime  
*Inhalation Toxicology*, 14, 1249-1260
- Newton, P.E.; Wooding, W.L.; Bolte, H.F.; Derelanko, M.J.; Hardisty, J.F.; Rinehart, W.E. (2001)  
A chronic inhalation toxicity/oncogenicity study of methylethylketoxime in rats and mice  
*Inhalation Toxicology*, 13, 1093-1116
- NTP, National Toxicology Program (1999)  
Technical Report on the Toxicity Studies of Methyl Ethyl Ketoxime (CAS No. 96-29-7) Administered in Drinking Water to F344/N rats B6C3F1 Mice, Toxicity Report Series 51  
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service  
[http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST\\_rpts/tox051.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox051.pdf)

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2003)  
SIDS Initial Assessment Report for SIAM 17. 2-Butanoneoxime (MEKO)

Okuda, H.; Nojima, H.; Watanabe, N.; Watabe, T. (1989)  
Sulphotransferase-mediated activation of the carcinogen 5-hydroxymethyl-chrysene.  
Species and sex differences in tissue distribution of the  
*Biochemical Pharmacology*, 38, 3003-3009

Pabel, U. (2003)  
Stabile Expression von Sulfotransferasen - allein oder in Kombination mit Cytochrom  
P450 - in Zelllinien für Mutagenitätsuntersuchungen  
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-  
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam

Prival, M.J.; Zeiger, E. (1998)  
Chemicals mutagenic in *Salmonella typhimurium* strain TA1535 but not in TA100  
*Mutation Research*, 412, 251-260

Rinehart, W.E. (1993)  
An Inhalation Oncogenicity Study of Methylethylketoxime in Rats and Mice. Part I -  
Mice. Study No. 89-8243M. Final Report (Abbreviated Copy - Individual Animal Data  
Removed)  
Industrial Health Foundation Inc. Pittsburgh Pennsylvania

Rinehart, W.E. (1994)  
An Inhalation Oncogenicity Study of Methylethylketoxime in Rats and Mice. Part II -  
Rats. Study No. 89-8243R. Final Report (Abbreviated Copy - Individual Animal Data  
Removed)  
Industrial Health Foundation Inc. Pittsburgh Pennsylvania

Rogers-Back, A.M.; Lawlor, T.E.; Cameron, T.P.; Dunkel, V.C. (1988)  
Genotoxicity of 6 oxime compounds in the salmonella/mammalian-microsome assay  
and mouse lymphoma TK<sup>+/-</sup> assay  
*Mutation Research - Genetic Toxicology*, 204, 149-162

Schauer, U.; Friedewald, M.; Derelanko, M.; Dekant, W. (2000)  
DNA-damage by hydroxylamine O-sulfate and methyl ethyl ketoxime O-sulfate  
*Toxicological Sciences*, 54, Suppl., 219-220

Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002)  
Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im  
Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02  
Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin

Schuhmacher-Wolz, U.; Konietzka, R.; Schneider, K. (2002)  
Using carcinogenic potency ranking to assign air contaminants to emission classes  
*Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 36, 221-233

Schulze, G.E.; Derelanko, M.J. (1993)  
Assessing the neurotoxic potential of methyl ethyl ketoxime in rats  
*Fundamental and Applied Toxicology*, 21, 476-485

Sodum, R.S.; Fiala, E.S. (1998)  
N2-amination of guanine to 2-hydrazinohypoxanthine, a novel in vivo nucleic acid modification produced by the hepatocarcinogen 2-nitropropane  
*Chemical Research in Toxicology*, 11, 1453-1459

Sodum, R.S.; Nie, G.; Fiala, E.S. (1993)  
8-Aminoguanine: a base modification produced in rat liver nucleic acids by the hepatocarcinogen 2-nitropropane  
*Chemical Research in Toxicology*, 6, 269-276

Sodum, R.S.; Sohn, O.S.; Nie, G.; Fiala, E.S. (1994)  
Activation of the liver carcinogen 2-nitropropane by aryl sulfotransferase  
*Chemical Research in Toxicology*, 7, 344-351

Tyl, R.W.; Gerhart, J.M.; Myers, C.B.; Marr, M.C.; Brine, D.R.; Gilliam, A.F.; Seely, J.C.; Derelanko, M.J.; Rinehart, W.E. (1996)  
Reproductive toxicity evaluation of methylethyl ketoxime by gavage in CD rats  
*Fundamental and Applied Toxicology*, 31, 149-161

Völkel, W.; Wolf, N.; Derelanko, M.; Dekant, W. (1999)  
Slow oxidation of acetoxime and methylethyl ketoxime to the corresponding nitronates and hydroxy nitronates by liver microsomes from rats, mice, and humans  
*Toxicological Sciences*, 47, 144-150