



Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

tert-Butylmetyleter (MTBE)
(CH_3)₃-O- CH_3)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for tert-butylmetyleter (MTBE) ((CH₃)₃-O-CH₃).

Utgitt av:

Arbeidstilsynet

Statens hus, 7468 Trondheim

Tlf: 73 19 97 00

Utgitt dato: 12. desember 2011

Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

ISBN-nummer:

Foto forside:

Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for tert-butylmetyleter (MTBE) ((CH₃)₃-O-CH₃).



Innhold

Innhold	3
Forord	5
Innledning	6
1. Stoffets identitet	6
2. Grenseverdier	6
2.1. Nåværende administrativ norm	6
2.2. Grenseverdi fra EU	7
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	7
2.4. Stoffets klassifisering	8
3. Fysikalske og kjemiske data	8
3.1 Forekomst og bruk	9
4. Toksikologiske data og helseeffekter	9
4.1. Toksikokinetikk	9
4.2. Akutt toksisitet	10
4.3. Irritasjon	11
4.4. Sensibilisering	12
4.5. Toksisitet etter gjentatte doser	12
4.6. Kreftfremkallende egenskaper.	15
4.7. Reproduksjonstoksisitet	17
4.8. Utviklingsmessig toksisitet	18
4.9. Anbefaling	20
4.10. TEAN-kommentarer	20
5. Bruk og eksponering	21
5.1. Opplysning fra Produktregistret	21
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	22
5.2.1. EXPO- data	22
5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode	22
6. Vurdering	22
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	23
8. Ny administrativ norm	24





Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.

Innledning

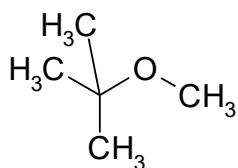
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for tert-butylmetyleter. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet (EU-RAR fra 2001), MAK-dokumentasjonen fra 2000 og referansene som befinner seg i disse.

1. Stoffets identitet

Tert-butylmetyleter, strukturformel, synonymer av stoffets navn, Iupac navn (nomenklatur), stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), og i European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.), samt indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS, er gitt i tabell 1 nedenfor. Strukturformel for tert-butylmetyleter vises i figur 1.

Tabell 1. Stoffets identitet.

Navn	tert-Butylmetyleter ((CH₃)₃-O-CH₃)
Synonymer	2-metoksy-2metylpropan, tert-Butyl metyleter, metyl-1,1-dimetyletyleter, 1,1, 1-trimetyldimetyleter, metyl-tertiærbutyleter (MTBE)
CAS-nr.	1634-04-4
EC-nr.	216-653-1
Indeks-nr.	603-181-00-X



Figur 1. Strukturformel av tert-butylmetyleter.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

I Norge er det ikke fastsatt administrativ norm for tert-butylmetyleter.



2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 50 ppm, 183,5 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 100 ppm, 370 mg/m³ som korttidsverdi

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for tert-butylmetyleter fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdier for tert-butylmetyleter fra andre land og organisasjoner.

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	AFS 2005:17 ¹	8 timers verdi: 30 ppm, 110 mg/m ³ Korttidsverdi: 60 ppm, 220 mg/m ³	Fra 2000
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 ²	8 timers verdi: 40 ppm, 144 mg/m ³	Fra 2002
Finland	HTP – värden 2007 ³	8 timers verdi: 50 ppm, 180 mg/m ³	
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits, October 2007 ⁴	8 timers verdi: 25 ppm, 92 mg/m ³ Korttidsverdi: 75 ppm, 275 mg/m ³	Risikosegning: R11, 38
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	8 timers verdi: 180 mg/m ³ Korttidsverdi: 360 mg/m ³	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Juni 2008) ⁶	8 timers verdi: 50 ppm, 180 mg/m ³	Fra 01/06 Overskridelsesfaktor: 1,5 Anmerkning: Y
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2010) ⁷	8 timers verdi: 50 ppm, 180 mg/m ³	Overskridelsesfaktor: 1,5 Karsinogen kategori: 3B Graviditet risikogruppe: C
ACGIH	ACGHI®2010 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs®) ⁸	8 timers verdi: 50 ppm, 180 mg/m ³	
NIOSH	ACGHI®2010 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs®) ⁸	Ikke fastsatt	

¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf



² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og h ls sv rdsministeriet, HTP-v rden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.

2.4. Stoffets klassifisering

Tert-butylmetyleter er klassifisert som F: meget brannfarlig, R11 meget brannfarlig; irriterende, R38 irriterer huden.

3. Fysikalske og kjemiske data

Ren MTBE er ved 20 °C og 1013 hPa en fargeløs flyktig væske. MTBE har en terpenlignende lukt. Den gjennomsnittlige luktterskelen av MTBE i luft er 0,053 ppm og gjenkjenningsterskelen i luft er 0,08 ppm (Vetrano et al, 1993). Den ubehagelige lukten og den lave luktterskelen har en varslende virkning. Det er løselig i de fleste organiske løsemidler og er også helt løselig i vann. MTBE er lett antennelig og brennbart. Smeltepunktet er -109 °C og koketemperaturen blir gitt som 55,3 °C. Det har et flammepunkt av -28,2 °C og damptrykket er 268 hPa ved 20 °C. Det vises til tabell 3 for fysikalske og kjemiske data for MTBE.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for tert-butylmetyleter.

Kjemisk formel	(CH ₃) ₃ -O-CH ₃
Molekylvekt (g/mol)	88,15
Fysisk tilstand	Fargeløs flyktig væske
Smeltepunkt (�C)	- 109
Kokepunkt (�C)	55,3
Løselighet i vann (20 �C)	Helt løselig i vann
Løselighet i organiske løsemidler (20 �C)	Løselig i de fleste organiske løsemidler
Damptrykk ved 20 �C (hPa)	268
Flammepunkt (�C)	- 28,2
Luktterskel (ppm)	0,053
Omregningsfaktor (20 �C)	1 ppm = 3,67 mg/m ³ , 1 ml/m ³ = 0,28 ppm



3.1 Forekomst og bruk

Det årlige produksjonsvolumet av MTBE i EU var 3.030.000 tonn i 1997. Ca. 187,000 tonn ble importert og ca. 904,000 tonn ble eksportert utenfor EU i 1997 (EU-RAR, 2001). Årsforbruket av MTBE innen EU var 2.313.000 tonn i samme år. MTBE blir produsert i råolje raffinerier men også i fabrikker som produserer industrielle organiske kjemikalier. MTBE blir fremstilt hovedsakelig ved at isobuten reagerer med metanol over en sur ionebytteresin katalysator. Det kan også fremstilles fra metanol, tertiær-butylalkohol (TBA) og diazometan (EU-RAR, 2001).

MTBE brukes hovedsakelig som et oksygenholdig tilsetningsstoff/komponent i bensin. Denne bruken dekker over 98 % av den totale mengden som blir produsert i EU. Bare et mindre kvantum blir brukt for andre formål, som løsemiddel i stedet for dietyleter eller di-isopropyleter i både kjemisk og farmasøytisk industri og laboratorier.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

Opptak av MTBE er godt studert både i dyrestudier og studier med frivillige personer. Det synes ikke å være vesentlige artsforskjeller. MTBE blir effektivt tatt opp via lungene i rotter og mennesker. Opptak via inhalasjon varierer i området 32-42 % i humane studier (Nihlén et al., 1998a, Pekari et al., 1996) og 50 % i dyrestudier (Miller et al., 1997). Disse viser hverken betydelige effekter av konsentrasjon eller aktivitetsnivå på mengden som blir absorbert. Opptak skjer nokså raskt, med et platå etter 2 til 4 timer.

Hudopptak i hann og hunn F344-rotter ble studert (Miller et al., 1997). MTBE er i det minste en moderat hud penetrant under lukkede betingelser. Opptak fra hud var 16 % (lavere dosenivå) til 34 % (høy dosenivå) under okklusive betingelser i dette forsøket. Men, under de fleste praktiske eksponeringsbetingelser ville MTBEs høye flyktighet sterkt begrense hud absorpsjon på grunn av konkurranse mellom gjennomtrengning og en effektiv tapsprosess via fordamping.

Oral absorpsjon studert i dyrestudier kommer opp i 100 % men synes å være mer langsom enn absorpsjon via inhalasjon (Miller et al., 1997, Prah et al., 2000).

Basert på dets fysisk-kjemiske egenskaper har MTBE trolig en vid fordeling i kroppen hos pattedyr. Basert på in vitro estimert vev/luft fordelingskoeffisienter i F344-rotter (Borghoff et al., 1996) og mennesker (Imbriani et al., 1997; Nihlen et al., 1995), er MTBE moderat løselig i blod, og 7-10 ganger mer løselig i fettvev. Lignende oppløselighet som i blod ble også funnet i rottelever og muskel. Et unntak ble funnet for nyrer fra hannrotter med 6 ganger høyere oppløselighet enn i blod, pga. spesifikk binding (α -2 μ -globulin-nefropati). Direkte eksponeringsrelaterede MTBE konsentrasjoner i vev ble funnet etter gjentatte doser i hel-kropp eksponerte Wistar rotter for forskjellige doser og varighet (Savolainen et al. 1985).

Dyrestudier på stoffskiftet av MTBE i rotter (Savolainen et al., 1985; Miller et al., 1997, Bernauer et al., 1998, Amberg et al., 1999) og hos mennesker (Nihlén et al., 1998a, 1999, Amberg et al., 1999) indikerer kvalitativt lignende stoffskifte. MTBE blir oksidativt demetylert av microsomale enzymer til formaldehyd (bare påvist under in vitro betingelser) og t-butanol (TBA). I in vivo studier har formaldehyd ikke blitt målt som følge av MTBE eksponeringer, men det er vist å bli raskt biotransformert videre til maursyre, CO₂, eller bli tatt opp i en-karbon systemet (McMartin en at., 1979). Biotransformasjonen av TBA av uidentifiserte microsomale enzymer gir 2-metyl-1,2-propandiol



og α -hydrokisyisomørsyre. Dessuten blir det dannet lave konsentrasjoner av TBA-glukuronid, fri TBA og sannsynligvis TBA-sulfat. Varierende mengder av aceton ble også produsert som resultat av omsetning av MTBE.

I de fleste inhalasjonsstudier med rotter og mennesker ble over 50 % av MTBE biotransformert til urinmetabolitter og mindre enn 50 % var ekshalert uendret (Miller et al., 1997, Nihlén et al., 1998a, Amberg et al., 1999). Hovedmetabolitten i urin hos rotter og mennesker er α -hydrokisyisomørsyre som utgjør ca. 70 % av alle urinmetabolitter, etterfulgt av 2-metyl-1,2-propandiol og TBA konjugater (Miller et al., 1997, Amberg et al., 1999). Dannelse av disse metabolittene har blitt bekreftet i mennesker etter utsettelse for ^{13}C -merket MTBE (Nihlén et al., 1999).

I svært høye konsentrasjoner blir største delen av MTBE (inhalasjon av 8000 ppm, 500 mg/kg i.p.) ekshalert, noe som indikerer metabolsk metning (Miller et al., 1997; Yoshikawa et al., 1994). Videre kan MTBE indusere sitt eget stoffskifte, som vist i rotter (Brady et al., 1990). Men i de fleste studier av rotter, mus og mennesker er metabolsk fjerning av MTBE proporsjonal med opptaket (Miller et al., 1997; Nihlen et al., 1998b; Pekari et al., 1996; Savolainen et al., 1985).

Etter eksponering for MTBE blir TBA funnet i blodsirkulasjonen for en lengre periode og i høyere konsentrasjoner enn MTBE. Halveringstiden for eliminering av TBA i blod er ca. 3 timer hos rotter og ca. 10 timer hos mennesker (Miller et al., 1997; Pekari et al., 1996). Halveringstiden for eliminering av de forskjellige urinmetabolittene varierte mellom 2,9-5 timer i rotter og mellom 7,8-17 timer i mennesker (Amberg et al., 1999). Disse dataene tillater å konkludere med at MTBE eller dets metabolitter ikke akkumuleres i betydelig grad i menneskekroppen.

4.2. Akutt toksisitet

MTBE viser lav akutt toksisitet via oral, dermal og inhalasjon hos mennesker og forsøksdyr.

Human data

Flere studier er tilgjengelige fra pasienter hvor MTBE har blitt brukt for å løse opp gallesteiner. For dette formålet ble ca. 1-15 ml MTBE sprøytet i galleblære med en sprøyte. Varigheten av behandlingen var inntil 7 timer per dag, i 1-3 dager. Moderate komplikasjoner som kvalme, døsighet, oppkast, lokal brennhetsfølelse var hyppige, mens forbigående økning av lever transaminaser, feber og leukocytose hadde også forekommet blant 5-24 % av pasientene (Janowitz et al., 1993; Leuschner et al., 1991). Ingen symptomer ble rapportert i 27 pasienter med blodkonsentrasjoner på ca. 0,5 mmol/L. I EU RAR ble det beregnet at depresjon i sentralnervesystemet kan forekomme ved doser tilsvarende inhalasjon av 1000 ppm, og hæmolyse kan også forekomme ved doser som er 2-3 ganger høyere.

I flere studier med friske, ikke-røykende frivillige ble det ikke funnet effekter med MTBE konsentrasjoner i inhalasjonskammer på inntil 50 ppm i 2 timer under lett fysisk aktivitet (Prah et al., 1994; Johanson et al. 1995; Cain et al., 1996; Riihimäki et al. 1996; Nihlen, 1998a).

I en studie ble 13 personer utsatt for 0, 25 og 75 ppm MTBE i 4 timer. Symptomer og andre effekter ble vurdert. Reaksjonstider og balanse ble testet under eksponeringen (etter 1 og 3 timer) og 1 time etter avsluttet eksponering. På den høyeste konsentrasjonen og etter 3 timers eksponering, var det en signifikant økning av rapporterte milde symptomer slik som uklarhet, og også i mindre omfang irritasjon av slimhinner. De fleste av symptomene hadde forsvunnet en time etter at eksponeringen ble



avsluttet. Seks av de 13 personene rapporterte MTBE-relaterte symptomer. Ingen virkninger relatert til eksponeringene ble notert i testene av balanse og reaksjonstid (Riihimäki et al. 1996).

I en annen studie ble 10 frivillige utsatt for arbeidsplassrelevante konsentrasjoner (0, 5, 25 og 50 ppm) i 2 timer med lett fysisk aktivitet (Johanson et al. 1995, Nihlen et al. 1998a). Subjektive bedømmelser av ubehag, irritasjonssymptomer, CNS virkninger og målinger i øye (rødhet, stabilitet av tårefilm, konjunktival skade, blunkefrekvens) og nese (maksimal utånding, akustisk rhinometri, betennelsesmarkører i neseutskylling) ble registrert. Det var ingen økning i forekomst av rapporterte symptomer. Parametrene for øyeirritasjon og inflammasjonsparametere i neseutskyllingsvæsken var uendrede. Maksimumsverdien for neseutåndingen var signifikant forminsknet, men var ikke konsentrasjonsavhengig.

Data fra dyreforsøk

I rotter er den gjennomsnittlige orale LD₅₀ dosen 4000 mg/kg (ARCO, 1980; Mastri et al., 1969; Kirwin et al., 1993). Ved inhalasjon har LC₅₀ blitt funnet å være ca. 100 mg/l (Mastri et al., 1969; ARCO, 1980). LD₅₀ via hudopptak er over 10000 mg/kg (ARCO., 1980; Mastri et al., 1969; RBM, 1996b). I forsøksdyr er nedsatt evne for muskelkoordinering og hypoaktivitet det mest typiske symptomet etter oral og inhalasjons administrasjon. Ytterligere kliniske tegn observert etter inhalasjon er irritasjon i øyene og nesen, uregelmessig og raskt ånderett. Ved hudeksponering ble erytem og væskeansamling sett. Ifølge EU's klassifikasjonskriterier, er klassifikasjon ikke nødvendig for noen akutt toksisitetsemdepunkt.

4.3. Irritasjon

Human data

Rene MTBE damper inntil 50 ppm i luft forårsaket ikke subjektive irritasjonssymptomer i øyne eller nese hos unge og friske, ikke-røykende frivillige, objektive målinger av øye- og nesefunksjoner så vel som markører for slimhinnebetennelse var ikke signifikant relatert til MTBE (Prah et al., 1994; Cain et al., 1996; Nihlen et al., 1998a).

Data fra dyreforsøk

Tester av hudirritasjon etter OECD-retningslinjer er forholdsvis tvetydige. Den beste studien viste at MTBE er en hudirritant (Mürmann, 1985b). Ytterligere studier (delvis også i følge andre protokoller) viser ingen irritasjon eller rapporterer bare svake virkninger (RBM, 1992a; RBM, 1996a; ARCO, 1980; Hazleton, 1979).

Resultatene av øyeirritasjonsstudier gjennomført etter OECD retningslinjen 405 (RBM, 1996c; RBM, 1992b; Mürmann, 1985a) viser at MTBE ikke er en øyeirritant. Bare svake irritasjoner ble sett på kaninøyne.

Den respiratoriske irritasjonsevnen til MTBE i mus ble undersøkt ved å analysere åndedrettsfrekvensen, respirasjonskurve og lungeutskylling inntil en konsentrasjon på 30000 mg/m³/time (Tepper et al., 1994). MTBE blir ikke vurdert som en respiratorisk irritant.



4.4. Sensibilisering

Et negativt resultat ble oppnådd i en Magnusson-Kligman maksimeringstest med marsvin. En ytterligere induksjon og provokasjonsstudie og scoring ifølge Draize (1959) med ti marsvin var også negativ. MTBE har ikke evnen til å sensibilisere i marsvin. Det er ingen observasjoner tilgjengelige på mennesker.

4.5. Toksisitet etter gjentatte doser

Human data

Det var en større økning av tretthet over arbeidsuken i en gruppe av tankbilførere som kjørte bensin sammenlignet med førere av melkebiler, og økningen var tilsynelatende doseavhengig. Videre responderte 20 % av tankbilførere på spørsmål om symptomer lignende det som er rapportert om tidligere (hovedsakelig hodepine og kvalme). Eksponeringsmålinger knyttet til arbeid i lastefasen indikerte betydelige (inntil 91 mg/m³) toppnivåer av MTBE, i tillegg til hydrokarboner (inntil 551 mg/m³) for perioder på en halvtime eller mindre (Hakkola et al., 1996).

I en epidemiologisk studie utført i flere petroleumsfabrikker i Kina, ble 96 arbeidere undersøkt som hadde vært yrkeseksponert for MTBE over 1-10 år (Zhou og Ye, 1999). Tidskorrigerte gjennomsnittlige konsentrasjoner av MTBE på arbeidsplasser varierte fra 10 til 56 ppm (36 til 202 mg/m³). De 102 kontrollene var fra samme fabrikken og hadde ikke vært utsatt for noen skadelige kjemikalier foruten MTBE. Eksponerte arbeidere som rapporterte helseplager var signifikant flere enn kontrollene (62 versus 16 tilfeller, odds ratio 9.8, 95 % konfidensintervall 4.7-20.5). De hyppigste rapporterte symptomer i den eksponerte gruppen (alle statistisk signifikante) var øyeirritasjon (19 saker), svimmelhet (18), brennende følelse i nese eller svelg (17), søvnløshet (13), kvalme eller oppkast (13), hodepine (12), tretthet (12), dårlig hukommelse (12), irritabilitet (6), og hudirritasjon eller rødhet (5). Artikkelen legger ikke fram detaljer om MTBE målinger og ingen data på kjemiske eksponeringer annet enn MTBE. Det er derfor ikke mulig å trekke sikre konklusjoner fra denne studien.

Data fra dyreforsøk

Inhalasjon

28-dagers studie

Hann og hunn F-344 rotter og CD-1 mus ble helkroppseksponert for 0, 400, 3000 og 8000 ppm MTBE damp (Chun et al., 1993). Ved konsentrasjoner på 3000 ppm eller høyere ble det observert absolutte og relative økninger i levervekt i begge kjønn. Ved disse konsentrasjonene ble det sett proliferasjon av proksimale tubulus epitelceller i nyrer hos hannrotter, mens økning i nyre- og binyrevekt ble observert i hunnrotter. Økte proteinnivåer i nyretubuli ble funnet i hannrotter ved ≥ 3000 ppm. Ved 8000 ppm ble nyre- og binyrevekten økt i hann rotter også. I hunnmus ble det sett absolutte og relative økninger i levervekt og svak økning av cellevekt i lever ved konsentrasjoner ≥ 3000 ppm, og i hannmus ved konsentrasjoner på 8000 ppm. Dessuten kunne hepatocellulær hypertrofi sees ved 8000 ppm i begge kjønn. Basert på leverendringene bestemte man en LOAEC på 3000 ppm og en NOAEC på 400 ppm.



90-dagers studier

Helkropp inhalasjonseksposering med MTBE med doser på 0, 250, 500 og 1000 ppm ble utført med CD-rotter (Greenough et al., 1980). Ved 1000 ppm ble det observert svak reduksjon i lungevekt i hunner og blodendringer i hanner (økt hemoglobin, blod urea nitrogen, LDH) samt nedsatte nivåer av LDH i hunner.

Basert på lungeendringer i hunner ble en LOAEC på 1000 ppm og en NOAEC på 500 ppm bestemt.

MTBE damp med konsentrasjoner på 800, 4000 og 8000 ppm ble gitt til Fisher-344 rotter via helkroppseksposering (Dodd et al., 1989; Ling-tonn et al., 1997; Daughtrey et al., 1997). Ved konsentrasjoner ≥ 800 ppm ble det sett økning av absolutt og relativ vekt av lever og nyre hos hanner. Statistisk signifikant nedsatte konsentrasjoner av lever transaminaser (SGOT, SGPT) ble også sett hos hanner ved ≥ 800 ppm. Ved 4000 og 8000 ppm ble det også påvist økning i absolutt og relativ lever- og nyrevekt hos hunner, mens økt vekt av av binyre ble observert i begge kjønn. Mindre økninger av hyalindråper ble observert i hanner ved 4000 ppm. Immunhistokjemiske analyse av nyrene viste tilstedeværelse av $\alpha 2u$ -globulin i protein dråper funnet i tubuliene (Swenberg et al., 1991). Videre ble det observert hyperaktivitet (ved 4000 ppm) og ataksi (ved 8000 ppm) hos begge kjønn. Ved ≥ 4000 ppm ble det sett reduserte nivåer av erytrocyt hemoglobin og økning i hematocrit, MCHC, MCV, retikulocytter og leukopeni hos hanner. Ved 8000 ppm viste begge kjønn økte nivåer av kortikosteron og aldosteron i blod, mens ACTH konsentrasjonene ikke var påvirket. Lymfoid hyperplasi i lymfeknutene, moderat hemosiderose i milten og store hyalindråper i nyre ble sett ved 8000 ppm kun hos hanner. I denne studien ble også nevrotoksisitet vurdert ved hjelp av et funksjonelt observasjonsbatteri, hvor måling av motorisk aktivitet 20 timer etter siste eksponering og undersøkelse av nevropatologiske tegn ble foretatt. Ingen signifikante virkninger er funnet. En NOAEC på 800 ppm ble utledet. Absolutt og relativ lever og nyrevekt økte signifikant allerede på dette dosenivået, men de ble ikke ansett som skadelig pga. fravær av histopatologiske eller klinisk-kjemiske funn.

Oralt

28-dagers studie

90, 440, og 1750 mg/kg kroppsvekt ble administrert til hann og hunn Sprague-Dawley rotter (IITRI, 1992). Relativ nyrevekt og hyalindråpedannelse var signifikant økt i hanner ved ≥ 440 mg/kg. Det ble også sett statistisk signifikant økning i levervekt i hanner og hunner og relativ vektøkning av binyrere i hanner i dosegruppen som fikk 1750 mg/kg.

90-dagers studie

100, 300, 900 og 1200 mg/kg kroppsvekt ble administrert ved gavage til hann og hunn Sprague-Dawley rotter (Robinson et al., 1990). Nivåer av ureanitrogen i blod var lettere nedsatt (statistisk signifikant), men ikke på en doseavhengig måte hverken i hanner eller hunner. Økning i relativ nyrevekt ble sett ved ≥ 300 mg/kg i hunner og absolutt og relativ nyrevekt ved ≥ 900 mg/kg i hanner. Økt relativ levervekt ble sett i hanner ved ≥ 900 mg/kg. Økt AST-nivåer ble observert i hanner ved 300 og 1200 mg per kg. Kolesterolnivået var økt ved 900 mg/kg hos hanner. Ved alle doser viste hunner signifikante økning i serum kolesterol og en trend til en nedgang i LDH sammenlignet med kontroller. Den absolutte og relative lungevekten var økt i hanner ved 1200 mg/kg, og hunner viste en økning av relativ binyrevekt ved 1200 mg/kg. Den histopatologiske undersøkelsen viste ingen funn relatert til MTBE behandlingen.



En LOAEL på 100 mg/kg kroppsvekt basert på økt levervekt så vel som AST-nivåer og kolesterolnivåer kan utledes.

Hos hann Sprague-Dawley rotter eksponert for 200, 600 og 1200 mg per kg ble det sett økning i levervekt ved ≥ 200 mg/kg. Ved ≥ 600 mg/kg var nyrevekten signifikant høyere enn kontrollene (Zhou et al., 1999). Ingen endringer i leveren ble funnet ved lysmikroskopi. Ved alle dosenivåer viste elektronmikroskopi imidlertid kjernekonkondensering, økt framtoning av fettdråper og lysosomer i celler samt disintegring av glatt endoplasmatisk reticulum.

LOAEL basert på levertvirkninger er 200 mg/kg kroppsvekt.

Sammendrag av effekter etter gjentatte doseadministrasjon av MTBE.

Mutagenisitet *in vitro*

Bakterietest

De fleste tester av MTBE med/uten metabolsk aktivering på *Saccharomyces cerevisiae* D4 og Ames test er negative ((EU-RAR, 2001). Bare ett positivt forsøksresultat ble funnet med TA 102 bakteriestammen (med S9).

Pattedyrstester

Nesten alle tester av gentoksisitet (HPRT, kromosom abberasjoner med CHO celler) var negative (EU-RAR). Bare ett positivt resultat ble funnet i en muse lymfomatest med metabolsk aktivering, noe som indikerer at formaldehyd sannsynligvis er involvert (ARCO, 1980). Indikatortestene UDS, SCE og MNT også viste i hovedsak negative resultater (EU-RAR).

Mutagenisitet *in vivo*

En kjønnsbestemt recessiv letalttest på bananfluen *Drosophila melanogaster* var negativ (Sernau, 1989). I en UDS-test med CD-1 muse leverceller, ble det ikke funnet økning i antall kjernekorner (nuclear grain) og/eller prosentandel av celler i reparasjonsfase etter inhalasjon av opptil 8000 ppm MTBE i 6 timer daglig over 2 dager (dyrene ble avlivet 16 timer etter 2. eksponering) (McKee et al., 1997; Vergnes et al., 1994). En HPRT test i lymfocytter fra milten hos CD-1 mus var også negativ (Ward et al 1995). MTBE konsentrasjoner inntil 1000 mg/kg ble gitt via gavage 5 dager per uke i tre uker. To mikrokjerne (MNT) tester i mus beinmargserotrocytter var negative etter en enkelt i.p. injeksjon og etter inhalasjon over to dager med en maksimal konsentrasjon av MTBE på 8000 ppm (Vergnes et al., 1993; Kado et al., 1998). Tester av kromosomabberasjoner i beinmargsceller fra rotter etter gjentatte doser av MTBE damp (inntil 8000 ppm) var også negative (McKee et al., 1997). Oral administrasjon av 0,04, 0,13 og 0,4 ml per kg MTBE, enten som en enkelt dose eller fem doser med 24 timers intervaller ga ingen induerte kromosomabberasjoner i beinmargsceller fra hannrotter (Litton Bionetics Inc., 1979). Et positivt resultat ble oppnådd i en kometassay test på rotte lymfocytter (dyrene fikk 40, 400, 800 mg/kg/dag i 28 dager). Det var en signifikant økning i parametere som indikerer DNA-trådbrudd (halemomenter og lengde) i den høyeste dosen (Lee et al., 1998). Den biologiske betydningen av dette resultatet er uklart.

Basert på den foreliggende informasjonen, blir MTBE betraktet som et ikke-mutagen.



4.6. Kreftfremkallende egenskaper.

Inhalasjon, 72 uker

Hann og hunn CD-1 mus ble gitt 0, 400, 3000 og 8000 ppm (Burleigh-Flayer et al., 1992). Nyrevekten ble signifikant økt ved ≥ 400 ppm i hanner. Hunnene hadde ved ≥ 3000 ppm signifikant økt levervekt (9 % og 39 %). Hepatocellulær hypertrofi var økt i hannene ved 3000 ppm og 8000 ppm doser mens denne effekten ble funnet i hunnene ved 8000 ppm. Hepatocellulære adenomer og karsinomer (kombinert) var økt hos hunner i 8000 ppm gruppen (4 %, 4 %, 4 %, 22 %). Statistisk signifikans ble bare funnet for lever adenomer hos hunnene ved 8000 ppm. Men om alle maligne svulster ble summert, var det ingen forskjell fra kontrollene. Videre avviker det kombinerte adenom/karsinom forekomsten ikke fra det man vanligvis finner hos 24 måneder gamle CD-1 mus.

Hunnmus viste en økning i vekt av nyrer og milt ved 8000 ppm. Binyrevekten ble økt hos hanner ved 8000 ppm. Begge kjønn viste økt kortikosteronnivå ved 8000 ppm i uke 79, men bare hannene viste statistisk signifikans. Ved 8000 ppm viste begge kjønn en signifikant nedsatt urin pH i uke 51 og 79. Hunnmus hadde også en konsentrasjonsavhengig og statistisk signifikant nedgang i antall hyperplasier i livmorens endometrium.

Inhalasjon, 104 uker

I en to-års kreftutviklingsstudie ble grupper av 50 Fischer-344 rotter av begge kjønn utsatt for MTBE konsentrasjoner på 0, 400, 3000, 8000 ppm i et eksponeringskammer for 6t per dag, 5 dager per uke i 24 måneder (Bird et al., 1997). Kronisk progressiv nefropati (CPN) økte dødeligheten i alle gruppene, og var dose-relatert og mest alvorlig hos de som var eksponert for 3000 og 8000 ppm. Hannrotter hadde en økning i skjoldbruskkjertel adenomer ved ≥ 3000 ppm (0/50, 0/50, 3/50, 1/50). Nyresvulster (adenom og karsinomer) var økt bare hos hannrotter i dosegruppene 3000 ppm og 8000 ppm (2 %, 0 %, 10 %, 6 %). En doseavhengig, statistisk signifikant økning i testikkelkreft (Leydigcelle tumorer) ble observert ved ≥ 3000 ppm (64 %, 70 %, 82 % $p < 0.05$, 94 % - $p < 0.05$). Andelen adenomer gradert som "moderate" hadde også økt i 8000 ppm gruppen. Den spontane forekomsten av Leydigcelle tumorer i Fischer 344 rotter er høy. Den gjennomsnittlige prosentandelen av kontroll dyr med tumorer varierer fra 88 % / 89 % (Chun et al., 1992, Haseman et al., 1990) opp til 100 % (DFG, 2000). Likevel var det en klar dose-respons sammenheng i denne studien. I følge EU-RAR (2001) er relevansen av utviklingen av Leydigcelle tumorer hos mennesker sannsynligvis ikke særlig viktig.

Sammenlignet med kontrollene hadde hannrottene i 3000 ppm gruppen to ganger høyere kortikosteron nivåer. Hannrottene i 8000 ppm gruppen hadde $2\frac{1}{2}$ ganger lavere kortikosteron nivåer enn kontrollene.

Grupper av 50 hann og hunn CD-1 mus ble behandlet med 0, 400, 3000 eller 8000 ppm MBTE. Forekomsten av hepatocellulære adenomer var økt hos hunner (2/50, 1/50, 2/50, 10/50), mens forekomsten av hepatocellulær karsinomer ikke var økt. Hos hanner var det ingen signifikante endringer i hepatocellulære tumorer.

Oralt, 104 uker

Hann og hunn Sprague-Dawley rotter ble via gavage gitt 250 og 1000 mg/kg kroppsvekt MTBE i olivenolje (Belpoggi et al., 1995, Belpoggi et al., 1998). Hunnrotter som fikk ≥ 250 mg/kg hadde en



økning i forekomsten av lymfoimmunoblastiske lymfomer og lymfoblastisk leukemi (3,3 %, 11,7 % - $p < 0.1$, 20 % - $p < 0.01$). Dessuten ble det observert en økning i dysplastisk proliferasjon av lymfevev (DPLT, fra ulike kroppsteder) i hunner ved ≥ 250 mg/kg. Det ble sett en økning i lymfoimmunoblastisk dysplasi hos hunner ved 250 mg/kg (med høyere forekomst i 250 mg/kg dosegruppen). Lymfoimmunoblastiske lymfomer i lungene var den hyppigste krefttypen som ble funnet i begge dosegruppene med en andel over 85 %. Hannrotter viste en økning i forekomst av testikkel adenomer (Leydigcelle tumorer) ved 1000 mg/kg. Det var ingen tegn til økning av testikkel degenerasjon eller atrofi. Den spontane forekomsten av Leydigcelle tumorer i Sprague-Dawley rotter er ca. 10 % (Greim, 2000). Hunnene hadde en dose avhengig nedgang av fibromer og fibroadenomer i brystkjertel. Statistisk signifikans på $p < 0.01$ ble rapportert for Leydigcelle tumorer og lymfomer og leukemi, men bare når hyppigheten ble regnet mot antall levende dyr på tidspunktet hvor den første tumoren ble påvist.

I denne studien var dose forsøksplanen uvanlig. Videre ble dyr tillatt å leve ut deres naturlige livstid og mortalitetsjustert analyse ble ikke utført. Derfor var estimater av effektive gruppestørrelse og tumor hyppighet vanskelige å analysere (IARC 1999). Publikasjonen var på mange områder mangelfullt rapportert, slik som toksikologiske funn og statistiske testemetoder, noe som resulterer i lav tiltro til resultatene. Tumorene i det hematopoietiske systemet kan være av relevans, men basert på informasjonen gitt i denne studien er resultatene vanskelig å tolke.

Virkningsmekanismer

Det har vært flere forsøk på å studere en mulig $\alpha_2\mu$ -globulin nefropati mekanisme for å forklare nyre tumorer i hannrotter. For det første, en opphopning av proteindråper relatert til MTBE eksponering har blitt observert i nyrene hos hannrotter men ikke hunnrotter etter gjentatte eksponeringer. For det andre, MTBE-induserte proteindråper var ved farging positiv for $\alpha_2\mu$, men det var ingen konsentrasjonsavhengig lineær økning i $\alpha_2\mu$ fargeintensitet etter gjentatte doser. For det tredje, MTBE-induserte nyre lesjoner er karakterisert av tubulær nekrose og proteindråpe akkumulering. Lesjonene var moderate særlig sammenlignet med sterke $\alpha_2\mu$ -indusere. Videre forårsaket MTBE økt celleproliferasjon i nyrer hos hannrotter, men ikke hos hunnrotter (Borghoff et al., 1996). Selv om dokumentasjonen ikke er like sterk som for andre kjente sterke $\alpha_2\mu$ -indusere, er det allikevel sannsynlig at dette kan være mekanismen for tumordannelse i nyrer og dermed ikke relevant for mennesker (EU-RAR, 2001).

For å teste hypotesen at levertumor-responsen hos hunner var assosiert med hormon endringer, ble hunn mus utsatt for MTBE damp (8000 ppm) i 3 og 21 dager eller 4 og 8 måneder (Moser et al. 1998). MTBE synes å ha en antiøstrogenlignende virkning, men har ikke spesifisitet for østrogen reseptorer. Forfatterne konkluderte med at relevansen av de endokrine endringene i mus utsatt for høye konsentrasjoner av MTBE over lengre tid er ukjent når det gjelder risikovurdering for mennesker. I en annen studie ble endringer i østrogen følsomme vev observert i CD-1 mus (Okahara et al., 1998) og det ble konkludert med at det kan være en forbindelse med disse endringene og det økte antallet av lever adenomer som ble observert i hunnmus ved 8000 ppm.

Leydigcelle tumorer har blitt induert av ikke-gentoksiske karsinogener som forstyrrer balansen av hormonene testosteron, luteiniserende hormon og luteiniserende hormon-frigjørende faktor i rotter. På grunn av forskjeller mellom rotter og mennesker i reguleringen av gonadotropiner, er det lite trolig at en lignende effekt vil forekomme hos mennesker. Men det er ingen studier med målinger av disse hormonene etter MTBE eksponering (WHO 1998).

Konklusjon på kreftfremkallende egenskaper

MTBE induserer tumorer i mus og rotter ved doser ≥ 3000 ppm etter inhalasjonseksposering. Tumorer har også blitt rapportert i rotter ved ≥ 250 mg/kg gitt oralt. Tumorene som ble sett ved de høye dosene ble også observert i kontrollene med unntak av endringer sett i skjoldbruskkjertelen hos hann Fischer-344 rotter. Disse endringene skyldes sannsynligvis hyperparatyroidisme, som vanligvis sees i tilfeller hvor skjoldbruskkjertelen kompenserer for hypocalsemi forårsaket av f.eks., kronisk nyresvikt.

Hverken nyre tumorer forårsaket av alfa-2-mikroglobulin og følgelig skjoldbruskkjertel tumorer sett hos hannrotter, eller lever tumorer i hunnmus som også ble sett i kontroll dyrene, synes å være relevant for menneskers helse. Det samme gjelder for Leydigcelle tumorene.

Det var ingen evidens for en direkte gentoksisk virkemåte. MTBE blir ansett ikke-klassifisert for kreftfremkallende egenskaper i EU. Ifølge evalueringen fra IARC's arbeidsgruppe er MTBE ikke klassifiserbart når det gjelder kreftfremkallende egenskaper for mennesker (Gruppe 3) (IARC, 1998).

4.7. Reproduksjonstoksisitet

Fertilitet

Det er ikke funnet skadelige endringer i kjønnskjertler i noen sub-kroniske eller langvarige toksisitetsstudier.

Inhalasjon, en-generasjon reproduksjonsstudie

I en en-generasjonsstudie inhalerte Sprague-Dawley rotter 250, 1000, 2500 ppm (helkropp) i 6 timer/dag i 5 dager per uke. Hannrotter ble eksponert i totalt 12 uker. Eksponeringsperioden var 3 uker før parring og parringsperioden var 5 dager. Hunnene ble eksponert før og under parring 5 dager per uke og deretter hver dag fra dag 1 til dag 20 gjennom graviditeten, og fra dag 5 til dag 20 under ammingen. Den andre paringsperioden begynte etter en to ukers hvileperiode (WHO 1998).

Den eneste virkningen sett i foreldergenerasjonen var økt hyppighet av dilatert nyrebekken ved ≥ 250 ppm hos hunner. Ingen effekter ble funnet i histopatologisk undersøkelse av reproduksjonsorganer hos hanner og hunner.

En liten og statistisk ikke-signifikant reduksjon i graviditetsindeksen ble funnet for begge kull.

Det var en signifikant lavere levedyktighet ved ≥ 1000 -ppm i grupper av F1b avkom (96 % sammenlignet med 99 % i kontroller). Ingen lignende endring ble sett i F1a avkom, men levedyktigheten av kontrollene var forholdsvis lavere (97,6 %). Det var også en signifikant reduksjon i overlevelsesindekser i dag 0-4 under ammingen for F1a avkom ved 250 ppm og 1000 ppm. Avkommets kroppsvekt i midt- og høydose grupper var lavere, men ikke signifikant lavere enn kontrollene i løpet av dag 14 og 21. Den mest hyppige observasjonen ved obduksjon av avkom avlivet på dag 21 var utvidet nyrebekken.



Inhalasjon, to-generasjon reproduksjonsstudie

Grupper på 25 Sprague-Dawley foreldrerotter ble utsatt (hel-kropp) for 400, 3000, 8000 ppm MTBE (Bevan et al., 1997). Rottene ble eksponert over 10 uker før parring. Eksponering av hunnene fortsatte gjennom graviditeten og fra dag 5 i ammingsperioden til dyrene ble avlivet etter avvenning. Eksponering av hannene fortsatte inntil F1-avkommet ble født. De nye foreldrene ble tilfeldig selektert fra F1-avkommet ved postnatal dag 28 (eksponeringsstart). Eksponeringsprosedyren var som for foreldredyrene.

Det var generelle tegn på toksisitet ved 3000 og 8000 ppm i begge generasjoner av foreldre dyr (nedsatt kroppsvekt, hypoaktivitet, øyelokkspasmer). Grov eksaminasjon av foreldre til F1-dyrene avslørte statistisk signifikant økning i levervekt hos hanner ved ≥ 3000 ppm og ved 8000 ppm hos begge kjønn. Det var en statistisk signifikant økning av døde avkom i både F1 og F2-generasjoner med ingen endringer i overlevelsesindekser. Forfatterne anså ikke dødsfallene i F1-generasjonen for å bli relatert til MTBE fordi økningen skyldtes dødsfall av et helt kull på 16 dyr.

Konklusjon: MTBE forårsaker ikke signifikant toksisitet for reproduksjon hos Sprague-Dawley rotter.

4.8. Utviklingsmessig toksisitet

Inhalasjon, Sprague-Dawley rotter

MTBE ble administrert til gravide Sprague-Dawley rotter i et inhalasjonskammer med konsentrasjoner på 0, 250, 1000 og 2500 ppm i løpet av graviditetsdagene 6-15 i 6 timer/dag (Conaway et al. 1985). Ingen endringer i økning av kroppsvekt ble observert hos mordyrene, imidlertid var det en signifikant reduksjon i forinntak i alle behandlingsgrupper under behandlingsperiodens dag 9-12. Ingen endringer ble funnet i levervekt. Ingen behandlingsrelaterte endringer ble funnet i graviditetsraten, i antall resorpsjoner eller antall levende fostre sammenlignet med kontroller. Heller ingen stoff- relaterte effekter ble observert hos fostre. Det var en 58 % overvekt av hannfostre hos de behandlede mordyrene, noe forfatterne tror kan skyldes biologisk variasjon.

Inhalasjon, CD-1 mus

MTBE ble administrert til gravide CD1-mus på samme måte som beskrevet ovenfor (Conaway et al., 1985). Ingen endringer i kroppsvekt ble sett, men mat- og vanninntaket var redusert i de eksponerte gruppene. Den eneste skadevirkningen hos fostre var en svak økning av abnormiteter i skjelettvev i gruppen eksponert for 2500 ppm. (Forekomst av sammenvokst brystben var 0, 0,6, 1,2, og 2,1 %).

Gravide CD1-mus ble utsatt for 1000, 4000 og 8000 ppm MTBE i løpet av graviditetsdager 6-15, 6 timer/dag (Bevan et al., 1997). Det var ingen dødsfall eller aborter og graviditetsfrekvensen var over 93 % i alle gruppene. Kliniske tegn som ataxi, hypoaktivitet, prostrasjon, vanskelig åndedrett og tåredannelse var hovedsakelig notert hos dyr i ≥ 4000 ppm gruppene. Nedsatt kroppsvekt, og livmorvekt (50 % lavere enn kontroller) ble observert ved 8000 ppm. Samlet embryo/fostertap var mer enn tredoblet sammenlignet med andre grupper. For det meste var dette et resultat av økt hyppighet ($p < 0.01$) av seine resorpsjoner og døde fostre. Ca. 30 % reduksjon i levende fostre per kull ble sett ved 8000 ppm. Kjønnfordelingen viste 10 % hunndominans sammenlignet med kontroller.

Kroppsvekter hos fostre var signifikant ($p < 0.01$) nedsatt med henholdsvis 8 % og 27 % i 4000 og 8000 ppm dose gruppen. Redusert beindannelse ble sett i konsentrasjoner ≥ 4000 ppm. Forekomsten av



ganespalte hadde økt signifikant i 8000 ppm gruppen. I denne gruppen var det også en signifikant nedsatt insidens av delvis føtal atelektase, en svikt i inflamasjon i minst en region av lungene. Det var økt skjelett variasjoner ved 8000 ppm slik som nedsatt beindannelse i kraniet, halsen, brystkassen, ryggvirvelene (Caudal centra), lemmer og brystbenet.

Inhalasjon, New Zealand hvite kaniner

Gravide kaniner ble eksponert for 1000, 4000 og 8000 ppm MTBE over graviditetsdagene 6-15, 6 timer/dag (Bevan et al., 1997). Graviditetsraten var mellom 80 % og 100 % i alle gruppene. Den eneste behandlingsrelaterte effekten som ble funnet på hunnkaniner var 15 % økning av levervekt i 8000 ppm gruppen og mer enn 70 % nedsatt forinntak. Graviditetsparametere og andre reproduksjonsdata var like i alle gruppene.

Fostre hadde ingen signifikante forskjeller i vekt eller i forekomsten av ytre misdannelser eller variasjoner i innvoller og skjelett. Mens alle andre grupper ikke hadde skjelettmisdannelser, hadde den høyeste dosegruppen skjelettabnormiteter i 3/12 avkom. Disse var hovedsakelig misdannelser i brystkassen.

Konklusjon på utviklingstoksisitet

Misdannelsene sett ved 8000 ppm i CD-1mus antas å skje på et dosenivå som er markant toksisk for mødrene. Også skjelettabnormitetene forekommer bare ved høye toksiske dosenivåer. Derfor blir MTBE ikke vurdert å ha spesifikke utviklingstoksiske virkninger.

Sammendrag av effekter på det endokrine og reproduktive systemet

Tolv hunn B6C3F1 mus ble utsatt for 8000 ppm MTBE i 4 eller 8 måneder, 6 timer/d, 5 dager/uke (Moser et al., 1998). Flere effekter ble sett som kunne tyde på endokrin modulering (nedsatt vekt av livmor, eggstokk og hypofyse, færre kjertler i livmor og redusert antall epitellag i livmorhals og vagina). Ytterligere ble det funnet endringer i stadiene og lengden av østrogensyklus, økt ACTH-immunoreaktivitet i hypofysen og et tap av zona retikularis i binyrebarken. Endringer i endokrine hormoner inkludert en økning i kortikosteron nivåer ble sett ved ≥ 4000 ppm etter 13 uker i Fisher-344 rotter (Lington et al., 1997) og ved ≥ 3000 ppm etter 2 år i Fisher-344 rotter og CD-1 mus (Bird et al., 1997). Det ble også sett økte nivå av kortikosteron i rotter ved 40 mg/kg etter 14 dagers MTBE eksponering (Day et al., 1998).

Hann Sprague-Dawley rotter ble behandlet med inntil 2500 mg MTBE/kg per dag i 15 og 28 dager for å studere mulige hormonendringer (Williams et al., 2000). Gruppen eksponert for 1000 mg/kg kroppsvekt pr dag hadde et lavere nivå av testosteron i serum (15 dager) og en signifikant nedgang i serum LH (28 dager). Ved ≥ 1000 mg/kg (28 dager) ble triiodotyronin nivået redusert signifikant og ved 1500 mg/kg (28 dager) viste rottene nedsatte nivåer av dihydrotestosteron. Nedsatte serum testosteronnivåer ble også observert ved 800 mg/kg etter 28 dager i Sprague-Dawley rotter (Day et al., 1998). Databasen er utilstrekkelig til å konkludere om den biologiske betydningen og derfor er det umulig å utlede en meningsfull NOAEL.



4.9. Anbefaling

Dyrestudier på mus og rotter viser et spektrum av tumorer induisert av MTBE i lever, nyrer, skjoldbruskkjertel og Leydigceller som forekommer kun ved høye doser (> 250 mg/kg kroppsvekt ved oral administrasjon og > 3000 ppm i inhalasjonsstudier). Hverken nyre tumorer forårsaket av alfa-2-mikroglobulin og følgelig tumorer i skjoldbruskkjertel sett hos hannrotter, eller lever tumorer i hunnmus som også ble sett i kontroll dyrene, synes å være av relevans for menneskelig helse. Det samme gjelder for Leydigcelletumorer. Det er hverken epidemiologiske studier som tilskriver en mulig assosiasjon mellom MTBE og kreftutvikling hos mennesker eller grunner til å anta bekymringer på dette område. MTBE er ikke gentoksisk. Det er derfor antatt at det finnes en terskel for det kreftfremkallende potensialet av dette stoffet.

Toksikokinetiske studier konkluderte med at MTBE eller dets metabolitter ikke akkumulerer i mennesker.

Studier med forsøksdyr med gjentatt inhalasjonseksposering indikerer ingen effekt av toksikologisk betydning for menneskelig helse under 1000 ppm, mens effekter er rapportert ved 3000 ppm og høyere. Det er ingen relevante data for toksisitet av MTBE på mennesker etter gjentatte eksponeringer.

I en studie av Rihimäki et al. (1996), rapporterte forsøkspersoner milde symptomer, hovedsakelig følelse av tunghet i hodet og moderat slimhinneirritasjon. Frekvensen av symptomer var relatert til eksponeringsnivå (0, 25, 75 ppm) og nådde statistisk signifikans ved 75 ppm etter 3 timers eksponering for MTBE. Ingen virkninger ble sett på reaksjonstid eller kroppsskjelvinger. Denne studien indikerer en LOEL på 75 ppm.

I en annen studie med frivillige forsøkspersoner, fant Nihlén et. al. (1998b) ingen forhøyet gradering av enten irritasjon, eller CNS effekter. Videre, indikerte ingen av de objektive målingene noen irritativ eller inflammatorisk respons (blunkefrekvens, øye rødhetstest, tårefilm stabilitet, konjunktival epitelskade, inflammasjonsmarkører i neseutskylling, nasalt akustisk rhinometry, nasal blokkeringsindekser). Denne studien indikerer en NOEL for korttidseksposering på 50 ppm.

Tatt i betraktning den lave inhalasjonstoksisiteten i dyrestudier, en NOEL på 50 ppm for irritasjon hos mennesker og de moderate effektene sett etter flere timer ved 75 ppm, foreslår SCOEL 8 timers TWA på 50 ppm og 15 minutters STEL på 100 ppm.

Begrensede tilgjengelige data indikerer at den dermale ruten er av mindre viktighet, derfor er det ikke behov for en hudenmerking.

Det burde ikke være målingsvanskeligheter ved de foreslåtte grensene.

4.10. TEAN-kommentarer

Dokumentet ble ferdigstilt mars 2004. TEAN har foretatt søk etter nyere litteratur, uten at det er funnet nyere publiserte studier som i vesentlig grad vil endre på de vurderingene som er gjort i SCOEL dokumentet (søk i PubMed og ScienceDirect). Omtrent samtidig som utarbeidelsen av dette SCOEL dokumentet ble en omfattende risikovurdering utført av ECETOC publisert i 2003 (ECETOC Special Report No 17), hvor hovedkonklusjonene er i samsvar med de som er gjort i dette SCOEL dokumentet.



Dokumentet inneholder tilstrekkelig med dokumentasjon til å sette en administrativ norm. Det foreligger undersøkelser på mennesker så vel som forsøksdyr som SCOEL har lagt vekt på i sin vurdering av grenseverdi (OEL). MTBE's kreftfremkallende egenskaper er grundig diskutert i dette dokumentet, og i følge evalueringen fra IARC og EU vurderes MTBE som ikke klassifiserbar når det gjelder kreftfremkallende egenskaper for mennesker (Gruppe 3). I følge SCOEL blir MTBE heller ikke vurdert å ha reproduksjons eller utviklingstoksiske effekter. I overensstemmelse med ECETOC og EURAR, ser SCOEL det som umulig å trekke noen konklusjoner angående biologisk relevans eller fastsettelse av NOAEL for svake hormonelle forstyrrelser som er indikert i forsøksdyr kun ved meget høye konsentrasjoner og langvarige eksponeringer.

MTBE viser lav toksisitet ved inhalasjon med milde symptomer som følelse av tunghet i hodet og svak respiratorisk irritasjon, som oppstår ved 2 timers eksponering. Det er disse effektene, samt lav toksisitet i dyrestudier SCOEL benytter i sin fastsettelse av OEL. I henhold til SCOEL's kriterier, mener også TEAN på linje med SCOEL, at det er behov for fastsettelse av korttidsverdi (STEL) for MTBE.

5. Bruk og eksponering

tert-Butylmetyleter blir hovedsakelig brukt som drivmiddel og brenseltilsetning i produksjon av raffinerte petroleumsprodukter. Andelen brukt til dette utgjør 96 % av den totale mengde.

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Produktregisterets årsoppdatering for 2009 inneholder opplysninger om mengde og bruk av tert-butylmetyleter i 19 deklareringspliktige produkter. Netto maksimal mengde av tert-butylmetyleter i disse produktene utgjør 224747,4 tonn.

tert-Butylmetyleter inngår i produksjon av raffinerte petroleumsprodukter, produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter, vedlikehold og reparasjon av motorvogner, detaljhandel med drivstoff til motorvogner og til privat- og allmenn anvendelse.

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og til hvilke produkter tert-butylmetyleter brukes ut over det som er gitt i tabell 4 og 5.

Det henvises til tabell 4 for detaljert oversikt over bransjebeskrivelser med tilhørende bransjekode for de produkter det kan rapporteres på, og total mengde utgjør 219.580 tonn.

Tabell 4. Oversikt over bransjer hvor tert-butylmetyleter benyttes og mengde forbruk i tonn.

Bransjekode	Beskrivelse	Maksimal mengde (tonn)
19.2	Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter	215895,8
PR.1	Privat anvendelse	2,2
PR.2	Allmenn anvendelse	3682

Opplysninger om produkttypekode, produkttype og maksimal mengde (over 0,4 tonn) er gitt i tabell 5 nedenfor.

Tabell 5. Oversikt over produkttyper som inneholder tert-butylmetyleter og maksimale mengder.

Produkttypekode	Produkttype	Total maksimal mengde (tonn)
B55100	Motordrivstoff (drivmidler)	60016

Tert-butylmetyleter brukt i motordrivstoff utgjør den største mengden, totalt 60016 tonn.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

5.2.1. EXPO- data

Det foreligger ikke eksponeringsdokumentasjon fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 6 er metoder for prøvetaking og analyser av tert-butylmetyleter presentert.

Tabell 6. Metoder for prøvetaking og analyse av tert-butylmetyleter.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør ³⁾ (2 i serie)	Gasskromatografi m/FID ¹⁾	NIOSH metode 1615 ²⁾

¹⁾FID Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)

²⁾ www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

³⁾ For prøvetaking av tert-butylmetyleter kan et alternativ være å benytte diffusjonsprøvetaker (dosimeter) (referanse: HSE MDHS 88).

6. Vurdering

tert-Butylmetyleter viser lav akutt toksisitet via oral, dermal og ved inhalasjonstudier hos mennesker og forsøksdyr. Ved inhalasjonsstudie viser forsøkspersoner milde symptomer som følelse av tunghet i hodet og moderat slimhinneirritasjon ved 75 ppm. SCOEL angir denne studien som grunnlaget for en LOEL på 75 ppm.

Studiene gjort på tert-butylmetyleter tilfredsstiller SCOEL sine kriterier om behov for fastsettelse av en korttidsverdi. De legger til grunn en studie der frivillige var utsatt for relevante yrkeseksponeringskonsentrasjoner på 0, 5, 25 og 50 ppm i 2 timer. Subjektive bedømmelse av ubehag, irritasjonssymptomer, CNS virkninger og målinger i øye og nese ble registrert, men det var ingen

økning i forekomst av rapporterte symptomer. SCOEL angir denne studien som grunnlaget for en NOEL for korttidseksposering på 50 ppm.

Opptaksmekanismene i dyrestudier og med frivillige personer viser ikke vesentlige artsforskjeller og tert-butylmetyleter tas opp lett gjennom lungene både hos mennesker og rotter. Toksikokinetiske studier konkluderte med at tert-butylmetyleter eller dets metabolitter ikke akkumulerer i mennesker.

Det finnes mange studier der tert-butylmetyleters irritasjonseffekter er undersøkt. I forsøk der unge og friske ikke røykende frivillige ble eksponert for ren tert-butylmetyleter damp, ble det ikke observert subjektive irritasjonssymptomer i øyne eller nese i konsentrasjon opptil 50 ppm. Resultater fra dyrestudier konkluderer med at tert-butylmetyleter ikke er en øye- eller respiratorisk irritant. Tester av hudirritasjon har gitt uklare sammenhenger om tert-butylmetyleters hudirriterende effekt. tert-butylmetyleter viser ikke sensibiliserende effekter.

tert-Butylmetyleter anses ikke som gentoksisk, kreftfremkallende eller reproduksjonsskadelig. Ingen epidemiologiske studier tilskriver en mulig assosiasjon mellom tert-butylmetyleter og kreftutvikling hos mennesker. Studier som har vist tumorer i nyre, lever og skjoldbruskkjertel hos forsøksdyr anses ikke å ha relevans for mennesker. tert-Butylmetyleter er ikke klassifisert i EU for kreftfremkallende egenskaper og IARC har heller ikke klassifisert tert-butylmetyleter for kreftfremkallende egenskaper hos mennesker (Gruppe 3).

Det finnes begrenset data på tert-butylmetyleter evne til opptak fra hud, men disse indikerer at tert-butylmetyleter kun i moderat grad penetrerer hud under okklusive betingelser. Under yrkesmessige eksponeringsbetingelser vil tert-butylmetyleters høye flyktighet sterkt begrense hud absorpsjon på grunn av fordamping og opptak gjennom hud regnes av mindre betydning. Det anbefales derfor ikke hudenmerkning.

Data fra Produktregisteret viser utstrakt bruk av tert-butylmetyleter og netto maksimal mengde av tert-butylmetyleter i deklareringspliktige produkter utgjør 224747,4 tonn.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon foreslås følgende administrative norm for tert-butylmetyleter:

Administrativ norm (8-timer): 50 ppm, 183,5 mg/m³

I tillegg foreslås en korttidsverdi for tert-butylmetyleter:

Korttidsverdi (15 min): 100 ppm, 367 mg/m³



8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for svovelsyre fastsatt til:

Administrativ norm (8-timers TWA): 50 ppm, 183,5 mg/m³

Korttidsverdi (15 min): 100 ppm, 367 mg/m³



9. Referanser

- Amberg A, Rosner E, Dekant W. (1999) Biotransformation and kinetics of excretion of methyl-tert-butyl ether in rats and humans. *Toxicol Sci*;51:1-8.
- ARCO. (1980). Methyl Tertiary Butyl Ether: Acute Toxicological Studies. ARCO Chemical Company, Glenolden, Pennsylvania.
- Belpoggi, F., M. Soffritti, and C. Maltoni. (1995). Methyl tertiary-butyl ether (MTBE) - A petrol additive - causes testicular and lympho-haematopoietic cancers in rats. *Tox. Ind. Hlth.* 11: 119-149.
- Belpoggi, F., M. Soffritti, and C. Maltoni. (1998). Pathological characterisation of testicular tumours and lymphomas-leukaemias, and of their precursors observed in Sprague-Dawley rats exposed to methyl-tertiary-butyl-ether (MTBE). *Eur. J. Oncol.* 3: 201-206.
- Bernauer U, Amberg A, Scheutzow D, Dekant W. (1998) Biotransformation of ¹²C- and 2-¹³C-labeled methyl tert-butyl ether, ethyl tert-butyl ether, and tert-butyl alcohol in rats: Identification of metabolites in urine by ¹³C nuclear magnetic resonance and gas chromatography/mass spectrometry. *Chem Res Toxicol*;11:651-8.
- Bevan, C., T. L. Neeper-Bradley, R. W. Tyl, L. C. Fischer, R. D. Panson, J. J. Kneiss, and L. S. Andrews. (1997a). Two-generation reproductive toxicity study of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in rats. *J. App. Tox.* 17: S13-S19.
- Bevan, C., R. W. Tyl, T. L. Neeper-Bradley, L. C. Fisher, R. D. Panson, J. F. Douglas, and L. S. Adrews. (1997b). Developmental Toxicity Evaluation of Methyl Tertiary-butyl Ether (MTBE) by Inhalation in Mice and Rabbits. *Journal of Applied Toxicology* 17: S21-S29.
- Bird, M. G., H. D. Burleigh-Flayer, J. S. Chun, J. J. Kneiss, and L. S. Andrews. (1997). Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F344 rats. *J. Appl. Tox.* 17: S45-S55.
- Borghoff SJ, Murphy JE, Medinsky MA. (1996) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for methyl tertiary-butyl ether and tertiary-butanol in male Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol*;30:264-75.
- Brady JF, Xiao F, Ning SM, Yang CS. (1990) Metabolism of methyl tertiary-butyl ether by rat hepatic microsomes. *Arch Toxicol*;64:157-160.
- Burleigh-Flayer, H. D., J. S. Chun, and W. J. Kintigh. (1992). Methyl Tertiary Butyl Ether: Vapor Inhalation Oncogenicity Study in CD-1 Mice. Bushy Run Research Center.
- Cain WS, Ginsberg GL, Andrews LS, Cometto-Muñiz JE, Gent JF, Buck M, Berglund LG, Mohsenin V, Monahan E. (1996) Acute exposure to low-level methyl tertiary-butyl ether (MTBE): human reactions and pharmacokinetic response. *Inhal Toxicol*;8:21-48.
- Chun, J. S., H. D. Burleigh-Flayer, and W. J. Kintigh. (1992). Methyl Tertiary Butyl Ether: Vapor Inhalation Oncogenicity Study in Fischer 344 Rats. Bushy Run Research Center,.
- Chun, J. S., and W. J. Kintigh. (1993). Methyl Tertiary Butyl Ether: Twenty-Eight Day Vapor Inhalation Study in Rats and Mice. Pages 387. Bushy Run Research Center,, Export, Pennsylvania.
- Conaway, C. C., R. E. Schroeder, and N. K. Snyder. (1985). Teratology evaluation of methyl tertiary butyl ether in rats and mice. *J. Toxicol. Env. Hlth.* 16: 797-809.
- Daughtrey, W. C., M. W. Gill, I. M. Pritts, J. F. Douglas, J. J. Kneiss, and L. S. Andrews. (1997). Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary butyl ether in rats. *J. Appl. Tox.* 17: S57-S64.

- Day, K. J., A. de Peyster, B. S. Allgaier, A. Luong, and J. A. MacGregor. (1998). Methyl t-Butyl Ether (MTBE) Effects on the Male Rat Reproductive Endocrine Axis. Society of Toxicology Abstract 861.
- DFG (2000), Kommission zur Prüfung gesundheitlicher Arbeitsstoffe; MAK-Begründung: Methyl-tert-butylether, 09.05.2000, 1-29
- Dodd, D. E., and W. J. Kintigh. (1989). Methyl Tertiary Butyl Ether (MTBE): Repeated (13-week) Vapor Inhalation Study in Rats with Neurotoxicity Evaluation.
- European Commission (2001) European Union risk assessment report: Tert-butyl methyl ether Final draft 6/2001, 1-336
- Fiedler N, Mohr SN, Kelly-McNeil K, Kipen HM. (1994) Response of sensitive groups to MTBE. *Inhal Toxicol*;6:539-52.
- Gordian ME, Huelsman MD, Brecht M-L, Fisher DG. (1995) Health effects of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in petrol in Alaska. *Alaska Med*;37:101-3.
- Greenough, R. J., P. McDonald, P. Robinson, J. R. Cowie, W. Maule, F. Macnaughtan, and A. Rushton. (1980). Methyl Tertiary Butyl Ether (Driveron) Three Month Inhalation Toxicity in Rats. Pages 227. Inveresk Research International, Edinburgh.
- Hakkola, M., and L. Saarinen. (1996). Exposure of tanker drivers to gasoline and some of its components. *Annals of Occupational Hygiene* 40: 1-10.
- Haseman JK, Arnold J (1990) Tumor Incidences in Fisher 344 Rats: NTP historical data. In *Pathology of the Fisher Rat. Reference and Atlas*. Ed. Press A. pp 555-564: Academic Press
- Hazleton. (1979). Acute Eye Irritation Study in Rabbits Tert-butyl Methyl Ether (95%) Hazelton Laboratories America Inc., Vienna, Virginia.
- IARC (International Agency for Cancer Research on Cancer)(1999) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 73:339-383
- IITRI. (1992). 28 day oral (gavage) toxicity study of methyl tert-butyl ether (MTBE) in rats. IIT Research Laboratories, Chicago, Illinois.
- Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G. (1997) Partition coefficients of methyl tert-butyl ether (MTBE). *G Ital Med Lav Ergon*;19:63-5.
- Kado, N. Y., P. A. Kuzmicky, G. Loarca-Pina, and M. Moiz-Mumtaz. (1998). Genotoxicity Testing of Methyl Tertiary-Butyl Ether (MTBE) in the Salmonella Micro Suspension Assay and Bone Marrow Micronucleus Test. *Mutat. Res.* 412: 131-138.
- Kirwin CJ, Galvin JB (1993) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*
- Lee, L. C., P. J. E. Quintana, and A. de Peyster. (1998). Comet Assay Evaluation of the Effect of Methyl t-Butyl Ether (MTBE) on Rat Lymphocytes. Society of Toxicology Abstract 923.
- Leuschner U, Hellstern A, Schmidt K, Fischer H, Güldütuna S, Hübner K, Leuschner M. (1991) Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in 120 patients – efficacy and safety. *Dig Dis Sci*;36:193-9.
- Lington, A. W., D. E. Dodd, S. A. Ridlon, J. F. Douglas, J. J. Kneiss, and L. S. Andrews. (1997). Evaluation of 13-week inhalation toxicity study on Methyl t-butyl ether (MTBE) in Fischer 344 rats. *J. Appl. Tox.* 17: S37-S44.
- Litton Bionetics Inc. (1979). Mutagenicity Evaluation of TBME 99% in the Rat Bone Marrow Cytogenetic Analysis. Litton Bionetics, Inc., Kensington, Maryland.



- Mastri, C., M. L. Keplinger, and O. E. Fancher. (1969). Acute Toxicity Studies on X-801-25.
- McMartin KE, Martin-Amat G, Noker PE, Tephly TR. (1979) Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem Pharmacol*;28:645-9.
- McKee, R. H., J. S. Vergnes, J. B. Galvin, J. F. Douglas, J. J. Kneiss, and L. S. Andrews. (1997). Assessment of the in vivo mutagenic potential of methyl tertiary butyl ether. *J. Appl. Tox.* 17: S31-S36.
- Miller MJ, Ferdinandi ES, Klan M, Andrews LS, Douglas FJ, Kneiss JJ. (1997) Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. *J Appl Toxicol*;17:S3-S12.
- Mohr SN, Fiedler N, Weisel C, Kelly-McNeil K. (1994) Health effects of MTBE among New Jersey garage workers. *Inhal Toxicol*;6:553-62.
- Moolenaar RL, Hefflin BJ, Ashley DL, Middaugh JP, Etzel RA (1994). Methyl tertiary butyl ether in human blood after exposure to oxygenated fuel in Fairbanks, Alaska *Archives of Environmental Health* 49: 402-409
- Moser, G., D. C. Wolf, M. Sar, K. W. Gaido, D. Janszen, and T. Goldsworthy. (1998). Methyl Tertiary Butyl Ether-induced Endocrine Alterations Are Not Mediated through the Estrogen Receptor. *Toxicological Sciences* 41: 77-87.
- Mürmann, P. (1985a). Prüfung der akuten Augen- und Schleimhautreizwirkung von DRIVERON (MTB). Hüls.
- Mürmann, P. (1985b). Prüfung der akuten Hautreizwirkung von Driveron (MTB). Hüls.
- Nihlén A, Löf A, Johanson G. (1995) Liquid/air partition coefficients of methyl and ethyl t-butyl ethers, t-amyl ether, and t-butyl alcohol. *J Exp Anal Environ Epidemiol*; 5: 573-82.
- Nihlén A, Löf A, Johanson G. (1998a) Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. I. Toxicokinetics in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*;148:274-80.
- Nihlén A, Wälinder R, Löf A, Johanson G. (1998b) Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. II. Acute effects in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*;148:281-7.
- Nihlén A, Sumner SCJ, Löf A, Johanson G. (1999) ¹³C₂-labeled methyl tertiary-butyl ether: Toxicokinetics and characterization of urinary metabolites in humans. *Chem Res Toxicol*; 12:822-30.
- Okahara, N., A. de Peyster, S. E. McPherson, and J. A. MacGregor. (1998). Effect of MTBE on Estrogen-sensitive Tissues on immature Female CD-1 Mice. *Society of Toxicology Abstract* 862.
- Pekari K, Riihimäki V, Vainiotalo S, Teräväinen E, Aitio A. Experimental exposure to methyl-tert-butyl ether (MTBE) and methyl-tert-amyl ether (MTAE). In: *Book of Abstracts. International Symposium on Biological Monitoring. 11-13 September (1996) Espoo, Finland. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1996, pp. 27-8.*
- Prah JD, Goldstein GM, Devlin R, Otto D. (1994) Sensory, symptomatic, inflammatory, and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary butyl ether in a controlled human exposure experiment. *Inhal Toxicol*;6:521-38.
- Prah J, Ashley D, Leavens T, Borghoff S, Case M (2000) Uptake and elimination of methyl tert. Butyl ether (MTBE) and tert. Butyl alcohol (TBA) in human subjects by the oral route of exposure. *Abstract. The Toxicologist*, 54, 57



- RBM. (1992a). Acute dermal irritation study in New Zealand White rabbits treated with test article MTBE. Istituto di Ricerche Biomediche 'Antoine Marxer' RBM S.p.A., Roma, Italy.
- RBM. (1992b). Acute irritation study in New Zealand White rabbits treated with test article MTBE. Istituto di Ricerche Biomediche 'Antoine Marxer' RBM S.p.A., Roma, Italy.
- RBM. (1996a). Acute dermal irritation study in New Zealand White rabbits treated with the test article MTBE. Istituto di Ricerche Biomediche 'Antoine Marxer' RBM S.p.A., Roma, Italy.
- RBM. (1996b). Acute dermal toxicity study in rats treated with the test article MTBE. Istituto di Ricerche Biomediche 'Antoine Marxer' RBM S.p.A., Roma, Italy.
- RBM. (1996c). Acute eye irritation study in New Zealand White rabbitstreated with the test article MTBE. Istituto di Ricerche Biomediche 'Antoine Marxer' RBM S.p.A., Roma, Italy.
- Riihimäki V, Matikainen E, Akila R (1996) Central nervous system effects of the gasoline additive methyl-tert-butylether (MTBE). Proceedings from the International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, espoo, Finland, 11-13 september 1996:23-24
- Robinson, M., R. H. Bruner, and G. R. Olson. (1990). Fourteen- and Ninety-Day Oral Toxicity Studies of Methyl Tertiary-Butyl Ether in Sprague-Dawley Rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 9: 525-540.
- Savolainen H, Pfäffli P, Elovaara E. (1985) Biochemical effects of methyl tertiary-butyl ether in extended vapour exposure of rats. *Arch Toxicol*;57:285-8.
- Swenberg, J. A., and D. R. Dietrich. (1991). Immunochemical Localization of alpha-2u-Globulin in Kidneys of Treated and Control Rats of a 13-Week Vapor Inhalation Study with Methyl Tertiary Butyl Ether (MTBE). Pages 5. University of North Carolina.
- Tepper, J. S., M. C. Jackson, J. K. McGee, D. L. Costa, and J. A. Graham. (1994). Estimation of Respiratory Irritancy from Inhaled Methyl Tertiary Butyl Ether in Mice. *Inhalation Toxicology* 6: 563-569.
- Vergnes, J. S., and J. S. Chun. (1994). Methyl tertiary butyl ether: In vivo-in vitro hepatocyte uncheduled DNA synthesis assay in mice. Bushy Run Research Centre.
- Vergnes, J. S., and W. J. Kintigh. (1993). Methyl Tertiary Butyl Ether: Bone Marrow Micronucleus Test in Mice. Bushy Run Research Centre.
- Vetrano, K. M., and S. S. Cha. (1993). Final Report to ARCO Chemical Company on The Odor and Taste Treshold Studies Performed with Methyl tertiar-Butyl Ether (MTBE) and Ethyl tertiary-Butyl Ether (ETBE). Pages 6+27 (appendixes). TRC Environmental Corporation.
- Ward, J. B., D. H. Dalker, D. A. Hastings, M. M. Ammenhauser, and M. S. Legator. (1995). Assessment of the Mutagenicity of MethylTertiary Butyl Ether at the HPRT Gene in CD-1 Mice. *Society of Toxicology Abstract* .
- White MC, Johnson CA, Ashley DL, Buchta TM, Pelletier DJ. (1995) Exposure to methyl tertiary-butyl ether from oxygenated petrol in Stamford, Connecticut. *Arch Environ Health*;50:183-9.
- WHO (World Health Organisation) (1998) Methyl tertiary-butyl ether. IPCS, Environmental; Health Criteria 206, WHO, Geneva
- Williams TM, Howell ER, Mooney EC, Borghoff SJ. (2000) Characterization of tert-butyl alcohol binding to α 2u-globulin. *The toxicologist*;54:401 [Abstract].



- Yoshikawa M, Arashidani K, Katoh T, Kawamoto T, Kodama Y. (1994) Pulmonary elimination of methyl tertiary-butyl ether after intraperitoneal administration in mice. *Arch Toxicol* 1994;68:517-9.
- Zhou, W., and S. Ye. (1999). Subchronic Oral Methyl Tertiary Butyl Ether (MTBE) Exposure in Male Sprague-Dawley Rats and Effects on Health of MTBE Exposed Workers. *J. Occup. Health* 41: 33-38

