

## Kumeeni

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

|  |  |
|--|--|
| CAS No:  | 98-82-8  |
| EINECS No:   | 202-704-5  |
| Kaava:   | $C_6H_5CH(CH_3)_2$   |
| Synonyymit:  | 2-fenyylipropaani, propyylibentseeni, isopropylibentseeni, (1-metyylietyyli)bentseeni              |
| Molekyylipaino:                                    | 120,19 g/mol   |
| Sulamispiste:                                      | -96 °C (101,3 kPa)   |
| Kiehumispiste:                                     | 152 °C (101,3 kPa)   |
| Tiheys:  | 0,86 g/cm <sup>3</sup> (20 °C, 101,3 kPa)  |
| Suhteellinen höyryn tiheys:                        | 4,2 (20 °C)  |
| Muuntokerroin:                                     | 1 ppm = 5 mg/m <sup>3</sup> (20 °C, 101,3 kPa)<br>1 mg/m <sup>3</sup> = 0,2 ppm (20 °C, 101,3 kPa) |
| Log $K_{ow}$ (n-oktanol/vesi jakaantumis-kerroin): | 3,66   |
| Höyrynpaine:                                       | 4,3 hPa (20 °C)<br>6,0 hPa (25 °C)   |
| Hajukynnys:  | 0,088–0,012 ppm  |

Kumeeni on huoneenlämpötilassa värittömän neste, jolla on terävä, aromaattinen tuoksu. Sen liukoisuus veteen on huono (n. 50 mg/l 20 °C:ssa), mutta se liukenee hyvin orgaanisiin liuottimiin, kuten etanoliin, etyylietteriin, asetoniin, bentseeniin ja hiilitetrakloridiin.

## Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset harmonisoidut vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Flam. Liq. 3, Asp. Tox. 1, STOT SE 3, Aquatic Chronic 2

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H226, H304, H335, H411.

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.

## Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Kumeeni on yksi raakaöljyn ainesosista, ja siten mm. bensiini ja muut polttoaineet voivat sisältää sitä (SCOEL, 2016). Kumeenia esiintyy luonnostaan myös kasveissa eteerisenä öljynä, elintarvikkeissa ja tupakansavussa. Sitä käytetään useilla teollisuudenaloilla, mm. liuottimena ja välituotteena, erityisesti asetonin ja fenolin synteessissä. Kumeenia on suositeltu bentseenin korvaajaksi moniin teollisiin käyttötarkoituksiin (NTP, 2009).

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan kumeenia maahantuotiin tai valmistettiin Suomessa v. 2017 18 770 tonnia. Kumeenia sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2017 yhteensä 344 kpl käyttötarkoituksilla maalit, lakat ja vernissat, liima- ja sideaineet, liuottimet, muut kemikaalit, polttoaineiden lisäaineet, puhdistus ja pesuaineet, pintakäsittelyaineet, täyteaineet, välituotteet, rakennusmateriaalit, kasvinsuojeluaineet, säilytysaineet, aerosolien ponneaineet, laboratoriokemikaalit, pehmittimet, pinta-aktiiviset aineet, prosessin säätäjät ja valokuvauskemikaalit.

Työterveyslaitoksen vuosina 2013–2018 työhygieenisten selvitysten yhteydessä tekemien kumeenimittausten keskiarvopitoisuus oli 0,02 ppm (0,10 mg/m<sup>3</sup>), mediaanipitoisuus 0,004 ppm (0,02 mg/m<sup>3</sup>) ja vaihteluväli 0,002–0,7 ppm (0,01–3,3 mg/m<sup>3</sup>) (n=107) (TTL, 2019). Mittauksia tehtiin pääasiassa kemianteollisuudessa.

Kumeenin REACH-rekisteröinnissä on annettu työntekijöiden pitkäaikaisen inhalatioaltistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) 100 mg/m<sup>3</sup>. Arvo perustuu toistuvan altistumisen aiheuttamiin systeemisiin vaikutuksiin, kriittinen kohde-elin on keskushermosto. Akuutista hengitystiealtistumisesta seuraavia systeemisiä vaikutuksia ei ole tunnistettu, joten niille ei ole myöskään johdettu DNEL-arvoa. Akuutista hengitystiealtistumisesta seuraaville paikallisille vaikutuksille on määritetty DNEL-arvoksi 250 mg/m<sup>3</sup>. Työntekijöille on lisäksi annettu ihoaltistumisen DNEL 15,4 mg/kg/päivä toistuvassa altistumisessa, perustuen systeemisiin vaikutuksiin. Akuutin ihoaltistumisen DNEL-arvoa ei ole asetettu. (Rekisteröintitiedot ECHA:n nettisivuilta).

## Aineenvaihdunta

Kumeeni imeytyy ihmisissä hyvin hengitysteitse (SCOEL, 2016). Kun kymmenen ter-  
vettä vapaaehtoista (5 molempia sukupuolia) altistettiin 8 h ajaksi (sisältäen kaksi 30  
min taukoa) 240, 480 ja 720 mg/m<sup>3</sup> höyrykonsentraatioille (48, 96 ja 144 ppm), keuh-  
koretentio oli n. 64 % altistumisen alussa ja laski n. 45 %:iin altistumisen loppuvai-  
heessa (SCOEL, 2016; Senczuk & Litewka, 1976). Ruoansulatuskanavan ja ihon  
kautta imeytymisestä ei ole humaanidataa, mutta lipofiilisyyden vuoksi oletetaan, että  
kumeeni imeytyy hyvin myös näiden altistumisreittien kautta (ECB, 2001). Mallinnus  
tukee samaa oletusta kuten myös se, että kumeeni vastaa rakenteeltaan ja fysikaalis-  
kemiallisilta ominaisuuksiltaan tolueenia ja ksyleeniä (ECB, 2001; Fiserova-Bergerova,  
Pierce, & Droz, 1990; Guy & Potts, 1993; Jahnke et al., 2013; Wilschut, ten Berge,  
Robinson, & McKone, 1995).

Koe-eläimissä kumeenin on todettu imeytyvän sekä hengitysteiden että ruoansulatus-  
kanavan kautta (SCOEL, 2016). Ihon osalta näyttö on epäselvempää, mutta kumeeni  
imeytynee koe-eläimissä ihonkin läpi ainakin osittain.

Kumeeni on hyvin rasvaliukoinen aine ja jakautuu tehokkaasti koko elimistöön  
(SCOEL, 2016). Sen metabolia on monimutkaista ja osin puutteellisesti tunnettua,  
mutta ihmisissä pääasialliset metaboliatuotteet ovat 2-fenyyl-2-propanoli (40 %) ja 2-  
fenyyl-1-propanoli (25 %), joka puolestaan metaboloituu 2-fenyylipropionihapoksi  
(SCOEL, 2016). Noin 5 % kumeenista erittyy uloshengitysilmassa (SCOEL, 2016).  
Puolet 2-fenyyl-2-propanoli -metaboliitista erittyy ihmisillä virtsaan 9,5 h kuluessa, 2-  
fenyylipropionihapon puoliintumisaika on 10,8 ± 2,3 h. Eläinkokeissa oraali- tai inha-  
laatioaltistetuilla rotilla noin 90–95 % kumeenista tai sen metaboliiteista erittyi 72 h ku-  
luessa (ECB, 2001; Research Triangle Institute, 1989; SCOEL, 2016). Tästä noin 70–  
90 % erittyi virtsaan, 3–5 % ulosteisiin ja 5–13 % uloshengitysilmaan. Elimistöön jää-  
neitä metaboliitteja mitattiin useista elimistä. Toisin kuin rotissa, hiirissä kumeenin me-  
taboliitteja mitattiin 7 päivän toistetun altistuksen jälkeen erityisesti keuhkoista (Chen  
et al., 2011).

## **Terveysvaikutukset**

### **Ihmisiä koskevat tiedot**

#### **Akuutit vaikutukset**

Kumeenin akuuteista vaikutuksista ihmisissä on hyvin vähän tietoa. US EPA:n mukaan inhalaatioaltistuminen voi aiheuttaa päänsärkyä, huimausta, uneliaisuutta, lievää ataksiaa ja tajuttomuutta (EPA, 2000).

#### ***Silmä-, hengitystie- ja ihovaikutukset***

300–400 ppm:n (1500–2000 mg/m<sup>3</sup>) kumeenipitoisuudet saattavat aiheuttaa kivuliasta silmä- ja hengitystieärsytystä (ECB, 2001; Jahnke et al., 2013).

#### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Toistuvan altistumisen vaikutuksista ihmisissä ei ole tietoa eikä epidemiologista dataa ole saatavilla (SCOEL, 2016).

Tietoa ei ole myöskään koskien kumeenin herkistävyttä, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymistoksisuutta ihmisissä (SCOEL, 2016).

### **Eläinkokeiden havainnot**

#### **Akuutit vaikutukset**

Kumeenin akuutti toksisuus on eläinkokeissa ollut matalaa ja liittynyt lähinnä liuottimille tyypillisiin, pre-narkoottisiin vaikutuksiin (SCOEL, 2016). Lisäksi kumeeni on koe-eläimissä lievästi ihoa, silmiä ja hengitysteitä ärsyttävää (Jahnke et al., 2013).

LC<sub>50</sub>-arvot rotilla ovat olleet 4 h inhalaatioaltistuksessa 8000 ppm (40 000 mg/m<sup>3</sup>) (Smyth, Carpenter, & Weil, 1951) ja 6 h altistuksessa > 3520 ppm (17 600 mg/m<sup>3</sup>) (ECB, 2000; Monsanto Company, 1985; SCOEL, 2016). Hiirillä LC<sub>50</sub>-arvot ovat olleet 2 h altistuksessa 5000 ppm (25 000 mg/m<sup>3</sup>) (ECB, 2000; Solomin, 1979) ja 7 h altistuksessa 2000 ppm (10 000 mg/m<sup>3</sup>) (Huels AG, 1994; SCOEL, 2016). Hiirissä havaittiin 20 min kestäneen, 2000–8000 ppm (10 000–40 000 mg/m<sup>3</sup>) kerta-altistuksen jälkeen käyttäytymismuutoksia, jotka viittasivat keskushermoston lamautumiseen (Tegeris & Balster, 1994). Lisäksi hiirissä havaittiin akuutteina klinisinä oireina tajuttomuutta, ataksiaa, refleksien puutetta ja kuolemaan johtanutta hengitysfrekvenssin heikkenemistä (Gardner and Delic 1994). Rotissa 6 h kerta-altistuksen annostasoiilla

100, 500 ja 1200 ppm (500, 2500 ja 6000 mg/m<sup>3</sup>) on raportoitu aiheuttaneen ruuminlämmön laskua, ja lisäksi 500 ppm alkaen palautuvia muutoksia FOB-testisarjassa (functional observational battery) (Bushy Run Research Center, 1989; Cushman, Norris, Dodd, Darmer, & Morris, 1995; SCOEL, 2016). Keskushermostovaikutuksille määritettiin NOAEC 100 ppm.

Suun kautta annettuna kumeenin LD<sub>50</sub>-arvon rotille on raportoitu eri kannoissa olevan 1400–8620 mg/kg (ACGIH, 2001; Gerarde, 1959; Monsanto Company, 1978; Smyth et al., 1951; Wolf, Rowe, McCollister, Hollingsworth, & Oyen, 1956), ja hiirille 12 750 mg/kg (NTP, 2009).

Ihoaltistuksessa kaneilla LD<sub>50</sub>-arvot ovat olleet > 3160 mg/kg ja 10 600 mg/kg (ECB, 2001; Smyth et al., 1951).

## **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

### ***Maksa- ja munuaisvaikutukset***

Rotilla on tehty useita eri pituisia toistetun annostelun inhalaatiokokeita (altistus tyyppillisesti 6 h/päivä, 5 päivää/viikko), mm.: 16 päivän koe annostasolla 0, 250, 500, 100, 2000 ja 4000 ppm (NTP, 2009), 4 viikon koe annostasolla 0, 100, 300 ja 600 ppm (0, 500, 1500 ja 3000 mg/m<sup>3</sup>) (EPA, 1997; Monsanto Company, 1986; SCOEL, 2016), kaksi 90 päivän koetta annostasolla 0, 50, 100, 500 ja 1200 ppm (0, 250, 500, 2500 ja 6000 mg/m<sup>3</sup>) (Cushman et al., 1995) ja 14 viikon koe annostasolla 0, 62,5, 125, 250, 500 ja 1000 ppm (NTP, 2009). Kokeissa tulokset olivat samansuuntaisia ja vaikutukset kohdistuivat erityisesti maksaan ja munuasiin (SCOEL, 2016).

Rotilla 16 päivän toistetussa inhalaatiokokeessa F344/N -kannassa nähtiin maksan painon nousua molemmissa sukupuolissa, alkaen alimmasta annostasosta 250 ppm (NTP, 2009). Korkeimmalla annostasolla (4000 ppm) kaikki rotat kuolivat päivänä 1 (n=5/sukupuoli/ryhmä), toiseksi korkeimmalla annostasolla (2000 ppm) 2/5 uroksista ja 3/5 naaraista kuoli päivänä 4. Näillä rotilla painot olivat pudonneet huomattavasti ja ne olivat altistuksen jälkeen letargisia, myös ataksiaa havaittiin 1000 ppm annostasosta alkaen. Urosrotilla havaittiin lisäksi hyaliinipisaroiden kertymistä munuaisten tubulaariseen korteksiin annostasosta 250 ppm alkaen. 90 päivän kokeissa F344-kannassa molemmilla sukupuolilla maksavaikutus näkyi annostasolla 500 ppm (2500 mg/kg) (Cushman et al., 1995). Absoluuttiset ja suhteelliset maksan painonnousut olivat keskimäärin 7–20 % ja 11–17 %. Myös munuaisten ja lisämunuaisten painonnousua nähtiin rotissa molemmilla sukupuolilla 500 ppm annostasolla, samoin muutoksia useissa veriarvoissa. Urosrotissa havaittiin samalla annostasolla (samoissa

kokeissa) myös munuaisen proksimaalitulituksen hypertrofiaa ja hyperplasiaa sekä interstitiaalista nefriittia, johtuen hyaliinipisaroiden lisääntyneestä määrästä. Näiden vaikutusten arvioitiin liittyneen urosrotille spesifiseen nefropatiaan. Toiseen näistä 90 päivän kokeista sisältyi 4 viikon seurantajakso, jonka aikana todettiin maksan- ja munuaisvaikutuksen olevan ainoastaan osittain palautuvia. 4 viikon toistetun annostelun kokeessa Sprague-Dawley -kannassa havaittiin annostasosta 105 ppm alkaen neurologisia oireita molemmissa sukupuolissa, lisääntynyttä syljeneritystä ja nenävuotoa, sekä uroksissa munuaisten painonnousua ja naaraissa maksan painonnousua (EPA, 1997; Monsanto Company, 1986; SCOEL, 2016). 14 viikon kokeessa nähtiin sekä naarailla että uroksilla maksan painonnousua kaikilla annostasoilla (NTP, 2009). Vastaavasti munuaisten painon nousua nähtiin urosrotissa annostasosta 125 ppm alkaen, uroksissa munuaisten tubuluskorteksin hyaliinipisaroiden kertyminen ja regeneraatio lisääntyi annostason kasvaessa, ja lisäksi annostasoista 125–250 ppm alkaen urosrotilla nähtiin myös muita munuaisvaikutuksiin viittaavia muutoksia (kohonneita  $\alpha_2\mu$ -globuliinipitoisuuksia ja medullaarisia jyväslieriöitä). Korkeimmilla annostasoilla havaittiin myös muutoksia veriarvoissa molemmilla sukupuolilla sekä viitteitä maksan toiminnan häiriintymisestä.

Urosrotissa toistetusta annostelusta seuraavat munuaisvaikutukset on arvioitu tyypilliseksi  $\alpha_2\mu$ -globuliininefropatiaksi ja siten (uros)rottaspesifiseksi vaikutukseksi, joka ei ole relevantti ihmisille (Jahnke et al., 2013; SCOEL, 2016).

Myös hiirillä on tehty toistetun annostelun inhalaatiokokeita (altistus tyypillisesti 6 h/päivä, 5 päivää/viikko), mm.: 17 päivän koe annostasoilla 0, 250, 500, 1000, 2000 ja 4000 ppm ja 14 viikon koe annostasoille 0, 62,5, 152, 250, 500 ja 1000 ppm (NTP, 2009). B6C3F1-hiirikannassa 17 päivän toistetussa inhalaatiokokeessa nähtiin maksan painon nousua, uroksilla kaikilla annostasoilla ja naarailla 250–500 ppm annostasoilla. 1000 ppm annostasolla uroksissa havaittiin myös kateenkorvan painon laskua. Tässä kokeessa korkeimmilla annostasoilla (4000 ja 2000 ppm) kaikki hiiret kuolivat päivinä 1 (4000 ppm) tai 2 (2000 ppm). Lisäksi annostasolla 1000 ppm 4/5 naarasta kuoli, klinisinä löydöksinä oli letargiaa ja ataksiaa. Samoin 14 viikon toistetussa inhalaatiokokeessa korkeimman annostason (1000 ppm) naaraista kuoli ensimmäisen viikon aikana 8/10. Kuolleet hiiret olivat annostelun jälkeen letargisia ja osalla oli ataksiaa. Maksan painot olivat kohonneet merkittävästi 500 ja 1000 ppm annostasoilla. Annostasosta 62,5 ppm alkaen havaittiin naarailla voimistuvaa maksan paikallista, kroonista inflammaatiota ja uroksilla lievää maksan nekroosia korkeimmalla annostasolla (1000 ppm).

### **Genotoksisuus**

Kumeenin genotoksisuutta on testattu useilla testimenetelmillä in vivo hiirillä ja rotilla sekä in vitro-kokeissa. Tulosten perusteella kumeeni on arvioitu ei-genotoksiseksi karsinogeeniksi (Hartwig & MAK Commission, 2018; SCOEL, 2016). On kuitenkin epäilty, että kumeenin metaboliitti  $\alpha$ -metyylistyreeni saattaisi olla genotoksinen (NTP, 2013).

In vivo -mikrotumatestissä kumeeni oli negatiivinen hiirillä (CDR-1 BR Swiss -kanta, 10 eläintä/sukupuoli ja ryhmä) oraaliastituksessa annostasolla 250, 500 ja 1000 mg/kg/päivä kahden päivän toistetussa annostelussa (ECB, 2000; Gulf Oil Corporation, 1985a; SCOEL, 2016). Myöskään 4 päivän toistetussa oraaliannostelussa kumeeni ei aiheuttanut kromosomivaurioita hiirissä (B6C3F1 kanta), korkeimmat testatut annostasot olivat 1250 mg/kg/päivä (urokset, 6 eläintä/ryhmä) ja 1000 mg/kg/päivä (naaraat) (NTP, 2009, 2012a, 2012b). Urosrotilla (Fisher 344 -kanta) tehdyssä 4 päivän toistetussa oraaliannostuskokeessa kumeeni oli samoin negatiivinen, korkein rotissa testattu annostaso oli 800 mg/kg/päivä (6 eläintä/ryhmä) (NTP, 2009, 2012a, 2012b). Samassa hiirien ja rottien 4-päivän toistetun altistuksen koeasetelmassa tutkittiin lisäksi myös Comet-testillä kumeenin kykyä aiheuttaa DNA-juosteen vaurioita leukosyyteissä, sekä munuais-, maksa- ja keuhkokudoksen soluissa. Tulokset olivat valtaosin negatiivisia, ainoastaan naarashiirten keuhkosoluissa ja urosrottien maksasoluissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä trendi sekä DNA-vaurioiden lisääntyminen korkeimmilla testatuilla annostasolla.

In vitro -kokeissa kumeenin mutageenisuutta on testattu useita kertoja Amesin testissä (*Salmonella typhimurium* kannoissa TA97, TA98, TA100, TA1535 ja TA1537,  $\pm$  metabolinen aktivaatio) (ECB, 2000; NTP, 2009, 2012a, 2012b), joissa tulokset ovat olleet negatiivisia (SCOEL, 2016). Samoin *Escherichia coli* -kannassa WP2 uvrA/pKM101 tulos oli negatiivinen (NTP, 2009, 2012a, 2012b). Lisäksi kumeeni oli negatiivinen kromosomivaurioita CHO-soluissa (Chinese hamster ovary) mitanneessa testissä (Putman, 1987), kahdessa HGPRT-geenin mutaatioita CHO-soluissa mitanneessa testissä (ECB, 2000; Gulf Oil Corporation, 1985b; Yang, 1987) sekä rotan maksasoluissa tehdyssä UDS (Unscheduled DNA synthesis) -testissä (Curren, 1992; EPA, 1997).

### **Karsinogeenisuus**

Toistuvan kumeenialtistumisen kriittiseksi vaikutukseksi on Euroopassa katsottu karsinogeenisuus, jonka kohde-elimä rotilla ovat nenä ja munuaiset, hiirillä keuhkot ja maksa (Hartwig & MAK Commission, 2018; SCOEL, 2016). Eläinkokeissa nähdyn

karsinogeenisuuden relevanssi ihmisille on toistaiseksi osin epäselvä eikä epidemiologista näyttöä ole olemassa (Hartwig & MAK Commission, 2018; IARC, 2013; SCOEL, 2016).

Kumeenin karsinogeenisuutta tutkittiin rotilla (F344/N-kanta) ja hiirillä (B6C3F1-kanta) 2 vuoden (105 viikon) toistetun inhalaatioaltistuksen kokeissa (NTP, 2009). Rotilla annostasot olivat 0, 250, 500 ja 1000 ppm, hiirillä 0, 125 (vain naaraat), 250, 500 ja 1000 ppm (vain urokset; molemmissa kokeissa altistus 6 h/päivä, 5 päivää/vko; n=50/sukupuoli/ryhmä).

Rottakokeessa havaittiin nenän benignejä adenoomia (sis. multippelit adenoomat) tilastollisesti merkitsevästi uroksilla kaikilla annostasoilla (250–1000 ppm) sekä naarailla 250 ppm annostasolla (Jahnke et al., 2013; NTP, 2009). Historiallisiin kontrolleihin verrattuina myös naarasrotilla adenoomien lukumäärä oli kohonnut kaikilla annostasoilla. Lisäksi molemmilla sukupuolilla havaittiin nenän haju- ja hengitysepiteelin solujen hyperplasiaa. Nenäadenoomat on arvioitu systeemiseksi vaikutukseksi, koska kumeeni aiheuttaa koe-eläimissä vain hyvin lievää hengitystieärsytystä (Hartwig & MAK Commission, 2018). Koska kumeeni on arvioitu ei-geenotoksiseksi karsinogeeniksi, nenäadenoomien kehittymiseen johtavan mekanismin on arvioitu todennäköisimmin liittyvän inflammatorisiin prosesseihin (SCOEL, 2016).

Nenäkasvaimien lisäksi urosrotilla havaittiin munuaiskasvaimia (adenoomat ja karsinoomat yhdessä), sekä munuaissolujen hyperplasiaa korkeilla annostasoilla (historiallisiin kontrolleihin verrattuna kuitenkin kaikilla annostasoilla) (NTP, 2009). Mekanismin on katsottu liittyvän urosrottaspesifiseen  $\alpha_{2\mu}$ -globuliininefropatiaan, eikä munuaiskarsinogeenisuuden siten katsota olevan olennaista ihmisille (Hard et al., 1993; Jahnke et al., 2013; SCOEL, 2016).

Hiirillä keuhkoissa sekä alveolaariset ja bronkiaaliset adenoomat (sis. multippelit adenoomat), karsinoomat (sis. multippelit karsinoomat) että adenoomien ja karsinoomien summat olivat tilastollisesti merkitsevästi kohonneita molemmissa sukupuolissa kaikilla testatuilla kumeenin annostasoilla (Jahnke et al., 2013; NTP, 2009). Trendi oli nouseva. Lisäksi havaittiin alveolaarisen epiteelin metaplasiaa ja ilmatiehyiden hyperplasiaa, näiden muutosten hyvin voimakas lisääntyminen oli tilastollisesti merkitsevää samoin kaikilla annostasoilla ja molemmilla sukupuolilla. Osin kemiallisesti kumeenia muistuttavista aineista saatavilla olevaan tietoon perustuen on arvioitu, että kumeenin aiheuttamaan keuhkokarsinogeenisuuteen voivat vaikuttaa lajispesifiset erot kumeeni-



nin keuhkoissa tapahtuvassa metaboliassa (Jahnke et al., 2013; SCOEL, 2016). Rottien ja erityisesti ihmisten keuhkoissa kumeenin metabolia on todennäköisesti huomattavasti vähäisempää kuin hiirillä. Lisäksi ihmisten keuhkojen morfologia eroaa olennaisilta osin hiiren vastaavasta, ja siten ihmisten keuhkot ovat vähemmän herkkiä reaktiivisten metaboliittien aiheuttamalle toksisuudelle (Cruzan, Bus, Banton, Gingell, & Carlson, 2009; Cruzan et al., 2012; Jahnke et al., 2013; SCOEL, 2016). Siten SCOEL on arvioinut, että todennäköisesti ihmiset eivät ole herkkiä kumeenin hiirissä havaitulle keuhkokarsinogeenisuudelle. MAK tosin on katsonut, että koska kumeenin keuhkometabolialla ihmisissä ei tunneta, myöskään sen keuhkokarsinogeenista potentiaalia ihmisissä ei voida poissulkea (Jahnke et al., 2013).

Naarashiirillä myös maksa-adenoomien sekä yhteenlaskettu maksa-adenoomien ja -karsinoomien trendi oli kasvava, ja niiden lukumäärät olivat tilastollisesti merkitsevästi kohonneita korkeimmalla annostasolla (500 ppm) (Jahnke et al., 2013; NTP, 2009). On arvioitu, että hiirissä nähtyjen maksakasvaimien mekanismi voisi liittyä kumeenin aiheuttamaan maksan lajispesifiseen CYP-entsyymien induktioon, sitä seuraavaan krooniseen elinvaurioon ja lisääntyneeseen soluproliferaatioon (Jahnke et al., 2013; SCOEL, 2016). SCOEL on arvioinut, että kumeenin maksakarsinogeenisuus vaikuttaisi olevan hiirispesifinen vaikutus (SCOEL, 2016).

### ***Lisääntymistoksisuus***

Kumeenin vaikutuksia hedelmällisyyteen ja sikiönkehitykseen ei ole tutkittu systemaattisesti. Kirjallisuudessa on kuitenkin raportoitu, että kumeenilla ei ollut vaikutuksia urosrottien (F344) hedelmällisyyteen jo aiemmin mainitussa 90 päivän toistetun inhalaatioaltistuksen kokeessa annostasoilla 50, 100, 500 ja 1200 ppm (Cushman et al., 1995; MAK Commission, 1999). Jo aiemmin mainituissa 14 viikon inhalaatioaltistuskokeissa F344/N-rotilla ja B6C3F1-hiirillä tutkittiin kivesten painot, spermatidien määrä, sperman liikkuvuus, kiimakierto ja sukuelinten histopatologia (NTP, 2009). Urosrotissa ja naarashiirissä ei havaittu vaikutuksia näihin parametreihin. Uroshiirillä spermatidien määrä ja lisäkiveksen hännän (cauda epididymidis) paino olivat laskeutuneet korkeimmalla annostasolla (1000 ppm). Naarasrotilla kiimakierron eri vaiheiden pituuksissa havaittiin muutoksia kaikilla annostasoilla (250–1000 ppm).

Kumeeni ei aiheuttanut sikiö- tai kehitystoksisia vaikutuksia rotissa (Sprague-Dawley) tai kaneissa (New Zealand White), kun sitä testattiin annostasoilla 100, 500 ja 1200 ppm (rotat, tiineyspäivät 6–15) (CMA, 1989a; MAK Commission, 1999) ja 500, 1200 ja 2300 ppm (kanit, tiineyspäivät 6–18; molemmilla 6 h inhalaatioaltistus) (CMA, 1989b; MAK Commission, 1999). Näissä kokeissa havaittiin emotoksisuutta rotissa alkaen annostasosta 100 ppm ja kaneissa alkaen annostasosta 500 ppm.

## Luokittelua ja riskinarviointia

SCOEL:in vuoden 2016 arvio on päivitys varhaisempaan, vuoden 1993 SCOEL:in arvioon, ja perustuu lisäksi useisiin muihin aiempiin arvioihin sekä kirjallisuushaussa vuonna 2014 löytyneisiin uudempiin julkaisuihin (SCOEL, 2016). Kumeenin akuutille toksisuudelle SCOEL on määrittänyt NOAEC-pitoisuuden 100 ppm perustuen neurobehavioraalisiin vaikutuksiin. Toistuvassa annostelussa SCOEL on määrittänyt NOAEC-pitoisuuden 50 ppm perustuen ensisijaisesti rotilla havaittuun maksatoksisuuteen. Täältä pohjalta SCOEL on suositellut työperäistä 8 tunnin keskiarvotettua raja-arvopitoisuutta 10 ppm ( $50 \text{ mg/m}^3$ ). Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoksi SCOEL on esittänyt pitoisuutta 50 ppm ( $250 \text{ mg/m}^3$ ), jonka on katsottu suojaavan mahdollisilta lyhytkestoisilta neurobehavioraalisilta vaikutuksilta sekä paikallisilta ärsytysvaikutuksilta. Ehdotettujen raja-arvojen arvioitiin suojaavan myös kumeenin mahdollisilta karsinogeenisilta vaikutuksilta (SCOEL, 2016). Eläinkokeisiin perustuen SCOEL on katsonut, että karsinogeenisuudella on hyvin todennäköisesti kynnyсарvo, ja että karsinogeenisuuden mekanismi on ei-genotoksinen. SCOEL:in ehdottamat arvot vahvistettiin vuonna 2019 työperäisen altistumisen viiteraja-arvoiksi (EU, 2019).

Saksalaisen MAK-komission arvion mukaan kumeenin kriittisiä vaikutuksia toistuvan inhalaatioannostelun jälkeen ovat hiirissä keuhkokasvaimet ja rotissa nenäkasvaimet sekä maksavaikutukset molemmissa lajeissa (Hartwig & MAK Commission, 2018). MAK:n raja arvo 10 ppm ( $50 \text{ mg/m}^3$ ) perustuu vuoden 2018 päivitetyn arvion mukaan urosrotissa toistetussa inhalaatioaltistuskokeessa havaittuihin nenäadenoomiin, joille MAK määritteli BMDL-pitoisuuden 42 ppm (alempi luottamusraja). Lyhytaikaisen altistumisen (15 min) raja-arvon osalta päädyttiin nelinkertaiseen pitoisuuteen, eli 40 ppm ( $200 \text{ mg/m}^3$ ). MAK on asettanut kumeenin karsinogeenisuusluokkaan 3 B (Substances for which in vitro or animal studies have yield edevidence of carcinogenic effects that is not sufficient for classification of the substance in one of the other categories. Further studies are required before a final decision can be made. A MAK or BAT value can be established provided no genotoxic effects have been detected.).

ACGIH on asettanut v. 1997 kumeenin työilman raja-arvoksi 50 ppm ( $250 \text{ mg/m}^3$ ; 8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), jolla pyritään minimoimaan silmien, ihon ja ylähengitysteiden ärsytystä ja keskushermostoon liittyviä oireita (ACGIH, 2001, 2018). Lyhytaikaiselle altistumiselle ei ole asetettu erillistä raja-arvoa. Edellä mainittua raja-arvoa on kuitenkin ehdotettu v. 2018 laskettavaksi raja-arvoon 1 ppm, perustuen maksatoksisuuteen [(ACGIH, 2018) Notice of Intended Changes]. Lisäksi on ehdotettu lisättäväksi huomautus A3 (Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans).

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (IARC) on luokitellut kumeenin mahdollisesti ihmisessä syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 2B) perustuen riittävään eläinkoenäyttöön (sufficient evidence in experimental animals) (IARC, 2013). Tutkimustietoa ihmisistä ei ollut saatavilla.

### **HTP-arvon perusteet**

Kumeenin työilmaraja-arvoa asetettaessa keskeistä on sen eläinkokeissa todettu karsinogeenisuus, joskin relevanssi ihmisille on epävarma. Eläinkokeissa nähdyn karsinogeenisuuden on katsottu välittyvän ei-genotoksisella mekanismilla.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että kumeenin mahdollista karsinogeenisuutta voidaan ehkäistä asettamalla sen 8 tunnin HTP-arvoksi 10 ppm (50 mg/m<sup>3</sup>) sekä lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 50 ppm (250 mg/m<sup>3</sup>). Epäillyn ihoimeytymisen johdosta esitetään asetettavaksi huomautus ”iho”.

## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

| Asettaja              | Vuosi*      | Vertailuaika |                   |           |                   | Huomautus  |
|-----------------------|-------------|--------------|-------------------|-----------|-------------------|------------|
|                       |             | 8 h          |                   | 15 min    |                   |            |
|                       |             | ppm          | mg/m <sup>3</sup> | ppm       | mg/m <sup>3</sup> |            |
| Suomi                 | 1998        | 20           | 100               | 50        | 250               | iho        |
| Ruotsi                | 2011        | 20           | 100               | 50        | 250               | lho        |
| Tanska                | 2011        | 20           | 100               | 40        | 200               |            |
| Norja                 | 2011        | 25           | 125               | -         | -                 |            |
| Alankomaat            | 2007        | -            | 100               | -         | 250               |            |
| Iso-Britannia         | 2011        | 25           | 125               | 75        | 375               |            |
| Saksa (AGS)           | 2006        | 10           | 50                | 40        | 200               | lho        |
| Saksa (DFG)**         | 2018        | 10           | 50                | 40        | 200               | lho        |
| Sveitsi               | 2015        | 20           | 100               | 80        | 400               |            |
| EU (IOELV)***         | 2019        | 10           | 50                | 50        | 250               | iho        |
| USA (ACGIH)           | 1997        | 50****       | -                 | -         | -                 | -          |
| USA (OSHA)            | 2006        | 50           | 245               | -         | -                 |            |
| <b>Ehdotus, Suomi</b> | <b>2019</b> | <b>10</b>    | <b>50</b>         | <b>50</b> | <b>250</b>        | <b>iho</b> |

(ACGIH, 2018; EU, 2019; IFA, 2019)

\* Raja-arvon asettamisvuosi, jos tiedossa. Raja-arvot tarkistettu GESTIS-tietokannasta (IFA 2019).

\*\* Lisäksi biomonitorointiin BAT-arvo ("Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert") seuraavasti: BAT=10 mg/l mitattuna 2-fenyyli-2-propanolina (mg, hydrolyysin jälkeen) per litraa virtsaa. Mittaus altistumisen tai työvuoron loppuessa.

\*\*\* Altistumisen monitoroinnissa tulisi huomioida olennaiset biomonitorointiarvot kuten SCOEL on suositellut.

SCOEL BLV: 7 mg 2-fenyyli-2-propanoli/g kreatiniinia (näytteenotto 2 h kuluessa työvuoron loppumisesta).

\*\*\*\* Vuonna 2018 tämä raja-arvo on ehdotettu laskettavaksi arvoon 1 ppm perustuen maksatoksisuuteen, sekä lisättäväksi huomautus A3 (Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans; ACGIH® 2018 Notice of Intended Changes).

**Viitteet**

- ACGIH. (2001). American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Cumene. In: Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices, 2004. ACGIH, Cincinnati, Ohio, USA.
- ACGIH. (2018). American Conference of Governmental Industrial Hygienists: 2018 TLVs® and BEIs®.
- Bushy Run Research Center. (1989). Cumene (isopropylbenzene) fourteen-week vapor inhalation study in rats with neurotoxicity evaluation. Project Report 52-628. OTS 0525881, Doc ID 408991272.
- Chen, L. J., Wegerski, C. J., Kramer, D. J., Thomas, L. A., McDonald, J. D., Dix, K. J., & Sanders, J. M. (2011). Disposition and metabolism of cumene in F344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Metab Dispos*, 39(3), 498-509.
- CMA. (1989a). CMA (Chemical Manufacturers Association). Developmental toxicity study of inhaled cumene vapor in CD (Sprague Dawley) rats. Bushy Run Research Center, Report No. 52-621.
- CMA. (1989b). CMA (Chemical Manufacturers Association). Developmental toxicity study of inhaled cumene vapor in New Zealand white rabbits. Bushy Run Research Center, Report No. 52-622.
- Cruzan, G., Bus, J., Banton, M., Gingell, R., & Carlson, G. (2009). Mouse specific lung tumors from CYP2F2-mediated cytotoxic metabolism: an endpoint/toxic response where data from multiple chemicals converge to support a mode of action. *Regul Toxicol Pharmacol*, 55(2), 205-218.
- Cruzan, G., Bus, J., Hotchkiss, J., Harkema, J., Banton, M., & Sarang, S. (2012). CYP2F2-generated metabolites, not styrene oxide, are a key event mediating the mode of action of styrene-induced mouse lung tumors. *Regul Toxicol Pharmacol*, 62(1), 214-220.
- Curren, R. D. (1992). Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes - test article: Cumene. Microbiological Associates, Inc. Study No. T4786.380005, May 28, 1987. EPA/OTS 40-8792124. Microfiche No. OTS 0522853.
- Cushman, J. R., Norris, J. C., Dodd, D. E., Darmer, K. I., & Morris, C. R. (1995). Subchronic Inhalation Toxicity and Neurotoxicity Assessment of Cumene in Fischer 344 Rats. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(2), 129-147.
- ECB. (2000). European Chemicals Bureau. IUCLID, International Uniform Chemical Information Database. Edition II. EUR 19559 EN, European Commission.
- ECB. (2001). European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Report: Cumene. 1st Priority List, Vol. 6. EUR 19726 EN. European Commission. Joint Research Centre.
- EPA. (1997). Environmental Protection Agency. Toxicological review of cumene. In support of summary information on the integrated risk information system. US Environmental Protection Agency, Washington DC.

- EPA. (2000). Environmental Protection Agency. Cumene. Hazard summary-created in April 1992; revised in January 2000. US Environmental Protection Agency, Washington DC.
- EU. (2019). Komission direktiivi (EU) 2019/1831, annettu 24 päivänä lokakuuta 2019, työperäisen altistumisen viiteraja-arvojen viidennen luettelon laatimisesta neuvoston direktiivin 98/24/EY nojalla ja komission direktiivin 2000/39/EY muuttamisesta.
- Fiserova-Bergerova, V., Pierce, J. T., & Droz, P. O. (1990). Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med*, 17(5), 617-635.
- Gerarde, H. W. (1959). Toxicological studies on hydrocarbons. III. The biochemorphology of the phenylalkanes and phenylalkenes. Siteerattu: ACGIH 2001. *AMA Arch Ind Health*, 19(4), 403-418.
- Gulf Oil Corporation. (1985a). NTIS [National Technical Information Service]/OTS 0206782.
- Gulf Oil Corporation. (1985b). NTIS [National Technical Information Service]/OTS 0206775.
- Guy, R. H., & Potts, R. O. (1993). Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med*, 23(5), 711-719.
- Hard, G. C., Rodgers, I. S., Baetcke, K. P., Richards, W. L., McGaughy, R. E., & Valcovic, L. R. (1993). Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of alpha 2u-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect*, 99, 313-349.
- Hartwig, A., & MAK Commission. (2018). MAK Value Documentation. Isopropyl benzene (Cumene). The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2018, Vol 3, No 4.
- Huels AG. (1994). Huels Report No. 1219 (unpublished) (1988). As reported in dossier prepared by ICI Chemicals and Polymers, Ltd (May 27, 1994).
- IARC. (2013). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 101, Cumene.
- IFA. (2019). Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen: GESTIS-International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs).
- Jahnke, G., Hamann, I., Laube, B., Greim, H., Hartwig, A., & MAK Commission. (2013). Isopropyl benzene (cumene) [MAK Value Documentations, 2013] The MAK-Collection for Occupational Health and Safety (pp. 53-90).
- MAK Commission. (1999). Cumene [MAK Value Documentation, 1999]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety (pp. 118-128).
- Monsanto Company. (1978). TSCA Section 8(d) Submission. Cumene health studies Y-78-213. Acute toxicity, eye and skin irritation. EPA/TS Document No. 40-8592034. US Environmental Protection Agency (1978). Office of Toxic Substances, Washington DC.
- Monsanto Company. (1985). NTIS [National Technical Information Service]/OTS 0512312.
- Monsanto Company. (1986). One-month study of cumene vapor administered to male and female Sprague-Dawley rats by inhalation. US EPA/OTS Public Files, 8D submission. Microfiche No. OTS0513229.

- NTP. (2009). National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser(542), 1-200.
- NTP. (2012a). National Toxicology Program. Report on Carcinogens (RoC) Concept: Cumene (Aug 2012).
- NTP. (2012b). National Toxicology Program. Final report on the cumene (CASRN 98-82-8) genotoxicity studies. Oct 29, 2012. US Department of Health and Human Services, Washington DC.
- NTP. (2013). National Toxicology Program. Report on Carcinogens (RoC), Monograph on 2-Phenylpropane. National Toxicology Program (NTP), US Department of Health and Human Services (HHS), September 2013, NIH Publication No. 13-5983 ISSN 2331-267X.
- Putman, D. (1987). NTIS [National Technical Information Service]/OTS 0522852.
- Research Triangle Institute. (1989). Metabolism, disposition and pharmacokinetics of cumene in F-344 rats following oral, i.v. administration or nose-only inhalation exposure. RTI Study Number 3543.
- SCOEL. (2016). Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Phenylpropane (Cumene). SCOEL/REC/029. Adopted 23 September 2015.
- Senczuk, W., & Litewka, B. (1976). Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. Br J Ind Med, 33(2), 100-105.
- Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C. P., & Weil, C. S. (1951). Range-finding toxicity data: List IV. AMA Arch Ind Hyg Occup Med, 4(2), 119-122.
- Solomin, G. I. (1979). [Toxic effect of chemical substances in the altered gas environment of sealed spaces]. Kosm Biol Aviakosm Med, 13(5), 83-84.
- Tegeris, J. S., & Balster, R. L. (1994). A comparison of the acute behavioral effects of alkylbenzenes using a functional observational battery in mice. Fundam Appl Toxicol, 22(2), 240-250.
- TTL. (2019). Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki.
- Wilschut, A., ten Berge, W. F., Robinson, P. J., & McKone, T. E. (1995). Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere, 30(7), 1275-1296.
- Wolf, M. A., Rowe, V. K., McCollister, D. D., Hollingsworth, R. L., & Oyen, F. (1956). Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene; experiments on laboratory animals. AMA Arch Ind Health, 14(4), 387-398.
- Yang, L. (1987). NTIS [National Technical Information Service]/OTS 0522853.