



Advies 16124A00 - Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor tolueen

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/452003/23/FA
Stof	Tolueen (CAS nr. 108-88-3)
Dossiercode	16124
Rapportnummer	2023-1033
Datum aanvraag	10-11-2022
Datum rapportage	19-04-2023 (A00-versie) 19-12-2023 (A01-versie)
Auteur(s)	Eva Huiberts (RIVM-VSP)
Toetser(s)	Gerlienke Schuur (RIVM-VSP), Marja Pronk (RIVM-VSP)
Datum toetsing	04-04-2023
Versie en status advies	A01 – Dit is een aangepaste versie naar aanleiding van commentaar van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . De wijzigingen ten opzichte van de A00- versie zijn: Informatie toegevoegd over gedrag in het milieu en over mogelijke blootstelling via inhalatie door verdamping van tolueen uit drinkwater. De conclusie is niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding	2
1.1	Vraagstelling	2
1.2	Werkwijze	2
2	Informatie over de stof	2
2.1	Kenmerken van de stof	2
2.2	Toepassing van de stof	4
3	Toxicologische informatie	4
3.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties	4
3.2	Relevante toxicologische informatie	8
3.3	Evaluatie	12
4	Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde	14
5	Conclusies	14
6	Status van dit advies/disclaimer	14
	Referenties	15
	Bijlage 1. Afkortingen	17
	Bijlage 2. Rapportageformulier tolueen	18

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

RIVM-VSP heeft een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor de stof tolueen (CAS nr. 108-88-3).

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is afgeleid in opdracht van de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) in het kader van een ontheffingsaanvraag.

De hier afgeleide drinkwaterrichtwaarde is een advieswaarde en heeft geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van normen (zie ook Hoofdstuk 6).

1.2 Werkwijze

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is een gezondheidskundig onderbouwde veilige risicogrens voor een stof in drinkwater. De afleiding van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM-rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017). De methodiek is mede gebaseerd op de handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen (De Poorter et al., 2015). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar deze RIVM-rapporten.

2 Informatie over de stof

2.1 Kenmerken van de stof

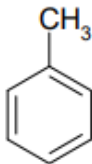
In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH-registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Tolueen
IUPAC-naam	Methylbenzeen
Synoniemen	Methylbenzene, methacide, toluol, phenylmethane, methylbenzol, tolu-sol
CAS-nummer	108-88-3 ¹
Geharmoniseerde classificatie ²	Asp. Tox. 1 (H304) Skin Irrit. 2 (H315) STOT SE 3 (H336) Repr. 2 (H361d) STOT RE 2 (H373)

¹ In WHO (1996/2004) wordt CAS-nummer 105-88-3 gegeven. Hier wordt aangenomen dat dit een typefout betreft, gezien de overeenkomsten qua beschrijving en studies.

² Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

Zelfclassificatie in C&L inventaris	Acute Tox. 4 (H302; H332) Eye Irrit. 2 (H319) STOT SE 3 (H335) STOT SE 1 (H370) Repr. 1A (H360d) STOT RE 1 (H372)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ³	Niet op (p)ZZS-lijst Staat op SZW-lijst (verdacht van reproductietoxiciteit)
Molecuulformule	C ₇ H ₈
Smiles	CC1=CC=CC=C1
Structuurformule	

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	92,5		RIVM (2008)
Oplosbaarheid in water [mg/L]	587	Bij 25 °C	ECHA (2023)
Dampspanning [Pa]	3000 3800	Bij 20 °C Bij 25 °C	RIVM (2008)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	485	Bij 20 °C	ECHA (2023)
Octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	2,73	Bij 20 °C	ECHA (2023)
Afbreekbaarheid	'readily biodegradable'	zie tekst	Deense EPA (2016)

Tolueen is goed afbreekbaar in screeningstesten. De afbraaksnelheid neemt echter af bij lage milieurelevante concentraties en in afwezigheid van andere koolstofbronnen. De EU-RAR rekent met een halfwaardetijd voor afbraak in water van 30 dagen (EU RAR, 2003; Deense EPA, 2016).

Het programma EPI Suite voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 90,6% in water en 8,4% in lucht. Bij 100% emissie naar bodem, is de verdeling 84,5% in bodem, 14,8% in lucht en 0,7% in water. Bij 100% emissie naar lucht is de verdeling 99,3% in lucht en 0,3% in water en bodem.

³ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

2.2 Toepassing van de stof

Tolueen is een heldere, kleurloze en vluchtige vloeistof. Het komt van nature voor in ruwe olie en de tolu boom (*Myroxylon balsamum*) (ATSDR, 2017). Tolueen is een oplosmiddel in onder meer verf, coatings, oliën en hars. Het wordt gebruikt als verdunningsmiddel en als grondstof in bijvoorbeeld de productie van benzeen, fenol en andere organische oplosmiddelen en in de productie van trinitrotolueen (TNT), polymeren en rubber (WHO, 2004). Tolueen wordt ook samen met benzeen en xyleen toegevoegd aan benzine en komt vrij als bijproduct bij styreenproductie. Tolueen kan in (bronnen van) drinkwater terechtkomen door atmosferische depositie, industriële verontreiniging, of lekkage uit beschermende coatings in opslagtanks (NHMRC, 2011).

3 Toxicologische informatie

3.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties, met betrekking tot blootstelling via de orale route, van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel 3. Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
ATSDR, 2017	Semi-chronische <i>Minimal Risk Level</i> (MRL) van 0,2 mg/kg lg per dag	Op basis van een <i>No Observed Adverse Effect Level</i> (NOAEL) van 22 mg/kg lg per dag voor immunologische eindpunten in serie drinkwaterstudies met muizen, met een onzekerheidsfactor van 100 voor inter- en intraspecies variatie. Wegens gebrek aan data heeft ATSDR geen chronische MRL afgeleid.
NHMRC (Australië), 2011	Drinkwaterrichtwaarde van 0,8 mg/L	Op basis van een <i>no effect level</i> (NOEL) van 312 mg/kg lg per dag voor verhoogd levergewicht in 13-weeken NTP (1990) rattenstudie, x5/7 voor correctie in blootstellingsregime, een onzekerheidsfactor 1000 (100 voor inter- en intraspecies variatie, 10 voor korte studieduur) en een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg, een allocatiefactor van 10%, en gemiddelde waterinname van 2 L per dag.

Deense EPA, 2016	<i>Tolerable Daily Intake (TDI)</i> van 0,28 mg/kg lg per dag <i>Quality criterion</i> in drinkwater van 0,93 mg/L (op basis van toxicologische effecten). Uiteindelijk wordt gekozen voor een <i>quality criterion</i> van 25 µg/L op basis van de drempelwaarde voor geur.	Op basis van een <i>Bench Mark Dose Lower Confidence Limit</i> (BMDL) van 238 mg/kg lg per dag (BMDL₁₀⁴, zie US EPA, 2005), x5/7 voor correctie blootstellingsregime, en een onzekerheidsfactor 600 (100 voor intraspecies en interspecies variatie, 3 voor extrapolatie van BMDL₁₀ level naar no-effect level, en 2 voor gebrek aan levenslange studie). Ter vergelijking is gekeken naar neurotoxische effecten. Een route-to-route extrapolatie vanuit een humane NOAEL van 113 mg/m³ (30 ppm) voor neurotoxicologische effecten na inhalatoire blootstelling resulteert in een orale NOAEL van 5,8 mg/kg lg per dag en een TDI van 0,58 mg/kg lg per dag (onzekerheidsfactor 10 voor intraspecies variatie), of bij gebruik van onzekerheidsfactor 20 voor extra gevoeligheid bij kinderen, in een TDI van 0,30 mg/kg lg per dag. De drinkwaterrichtwaarde (op basis van toxicologische effecten) is berekend op basis van TDI van 0,28 mg/kg lg per dag, een allocatiefactor van 10%, en een geschatte drinkwaterinname van 0,03 L/kg lg per dag voor 1- tot 10-jarige kinderen.
-------------------------	--	--

⁴ i.e. ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de benchmark dose (BMD) die gerelateerd is aan een 10% toename van het orgaangewicht

Health Canada, 2014	TDI van 0,0097 mg/kg lg per dag Maximale Acceptabele Concentratie (MAC) van 0,06 mg/L	Op basis van een NOAEL van 98 mg/m ³ (26 ppm) voor neurotoxiciteit in inhalatoire studies in werknemers, route-to-route extrapolatie via PBPK-modellering naar 0,097 mg/kg lg per dag (dit is de externe orale dosis die bij inname van 1,5 L drinkwater per dag nodig is om dezelfde concentratie in bloed te krijgen als na blootstelling aan de NOAEL van 98 mg/m ³) en een onzekerheidsfactor 10 voor intraspecies variatie. Op basis van TDI van 0,0097 mg/kg lg per dag, gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg, allocatiefactor van 20%, en waterinname van 2,13 L-eq per dag ⁵ .
RIVM, 2001/2008	TDI van 0,223 mg/kg lg per dag <i>Maximum permissible concentration</i> (MPC) in drinkwater van 780 µg/L	Overgenomen van WHO (1996). Op basis van TDI van 223 µg/kg lg per dag (zie WHO, 1996), een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg, allocatiefactor van 10% en waterinname van 2 L per dag.
US EPA, 2005	Chronische orale <i>Reference Dose</i> (RfD) van 0,08 mg/kg lg per dag	Op basis van een BMDL ₁₀ van 238 mg/kg lg per dag afgeleid op verhoogd niergewicht in mannelijke ratten in een 13-weeken NTP-studie (1990), met een onzekerheidsfactor 3000 (100 voor inter- en intraspecies variatie, 10 voor korte studieduur en 3 voor beperkingen in de database (geen orale neurotoxiciteitsstudie, geen 2-generatie reproductietoxiciteitstudie, en tegenstrijdigheid in de immunotoxiciteits-data)).

⁵ Dagelijkse volume aan water geconsumeerd door een volwassene, waarbij alle routes meegenomen zijn, voor tolueen

Japan, 2004 (Hirose et al., 2004)	TDI van 0,0892 mg/kg lg per dag Drinkwaterricht- waarde van 0,2 mg/L	Op basis van een NOAEL van 625 mg/kg lg per dag voor neuropathologische effecten (neuronale celdood) in 13- weken NTP-studie (1990) met ratten, x5/7 voor correctie blootstellingsregime, en een onzekerheidsfactor 5000 (5 voor korte studieduur, 10 voor neuropathologische effecten en 100 voor inter- en intraspecies variatie). Op basis van TDI van 0,0892 mg/kg lg per dag, een gemiddeld lichaamsgewicht van 50 kg, een allocatiefactor van 10% en waterinname van 2 L per dag.
WHO, 1996/2004	TDI van 0,223 mg/kg lg per dag Drinkwaterricht- waarde van 700 µg/L	Op basis van een LOAEL van 312 mg/kg lg per dag voor marginale levertoxiciteit in 13- weken NTP-studie (1990) met muizen, x5/7 voor correctie blootstellingsregime, en met een onzekerheidsfactor 1000 (100 voor inter- en intraspecies variatie, 10 voor korte studieduur en het gebruik van LOAEL in plaats van NOAEL). Een afgerond getal op basis van TDI van 223 µg/kg lg per dag, een gemiddeld lichaamsgewicht van 60 kg, een allocatiefactor van 10% en een dagelijkse waterinname van 2 L per dag.

NB:

- Meerdere reviews benoemen ook een drempelwaarde voor geur (*odour threshold* of *aesthetic threshold*) voor tolueen in drinkwater. Deze is 0,024 mg/L.
- Vewin (2022) heeft een risicoschatting uitgevoerd naar de aanwezige hoeveelheden tolueen in flexitanks te gebruiken voor nooddrinkwater. Voor de blootstellingschatting wordt uitgegaan van een tolueenconcentratie van 50 µg/L, een persoon met een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg, en een waterinname van 3 L per dag (2 L drinkwater en 1 L water voor koken). Dit leidt tot een dagelijkse inname van $(3 \times 50) / 70 = 2,14$ µg tolueen/kg lg per dag. Dit afzettend tegen een TDI van 223 µg/kg lg per dag (RIVM, 2001) concluderen de auteurs in Vewin (2022) dat een concentratie van 50 µg/L tolueen in flexitanks geen

gezondheidsrisico's oplevert. Vewin (2022) staat niet in de tabel omdat daarin noch een gezondheidkundige grenswaarde, noch een drinkwaterrichtwaarde voor tolueen wordt afgeleid.

3.2 Relevante toxicologische informatie

3.2.1 *Toxicokinetiek*

Blootstelling aan tolueen vindt met name plaats via de inhalatieroute, waarbij naar schatting 50% van de dosis wordt opgenomen. Blootstelling kan ook plaatsvinden via de dermale en orale route. Tolueen wordt bij orale blootstelling vrijwel volledig opgenomen uit het maag-darmstelsel. Tolueen wordt voornamelijk gemetaboliseerd in benzoëzuur (EU RAR, 2003). Na opname wordt tolueen binnen een dag uit het lichaam geëlimineerd, hoewel een kleine hoeveelheid bij dagelijkse blootstelling kan accumuleren in het vetweefsel. Tolueen wordt onveranderd uitgedemd, of wordt omgezet in minder schadelijke chemische stoffen als hippuurzuur en via urine uitgescheiden (ATSDR, 2017).

3.2.2 *Herhaalde blootstelling in mensen*

In een groot aantal case reports en klinische onderzoeken met langdurige herhaalde inhalatoire tolueenblootstelling (*toluene sniffing*) is een serie van nadelige neurotoxische effecten beschreven. Bij langdurig inhalatoir blootgestelde tolueenmisbruikers worden onder andere neurologische effecten waargenomen zoals bijvoorbeeld ataxia, tremoren, anosmia, sensorineuraal gehoorverlies, dementie en epileptische aanvallen. Ook is onder andere waargenomen: atrofie in de cerebrum, hersenstam, hersenbalk en kleine hersenen; verlies van onderscheid tussen grijs-witte materie; optische neuropathie, blindheid en netvliesstoornis (Deense EPA, 2016; US EPA, 2005).

US EPA (2005) kon niet één studie identificeren voor het bepalen van een NOAEL voor het kritische effect neurotoxiciteit, en stelde uiteindelijk een rekenkundig gemiddelde NOAEL vast van 34 ppm (130 mg/m³) op basis van een tiental studies, waarbij werd opgemerkt dat deze NOAEL lager is dan de geïdentificeerde LOAELs in de onderzochte humane studies (US EPA, 2005).

Twee studies onderzochten dezelfde populatie blootgestelde werknemers binnen 14 drukkerijen met een rotatiepers op verschillende neurologische eindpunten (vibratie drempelwaarden, kleuronderscheiding, gehoordrempelwaarden, aandacht, geheugen en psychomotorische functies). Deze effecten werden onderzocht op basis van duur van blootstelling, met een gemiddelde van 21 jaar als *lifetime-weighted average*, en een gemiddelde van 6 jaar als huidig blootstellingsniveau. Tolueenlevels werden vier keer een hele dag in de ademomgeving van de werknemers gemeten over een periode van vijf jaar, terwijl voor de langdurige blootstellingsdata gebruik werd gemaakt van een schatting op basis van een *job exposure matrix*. Geen van de onderzochte eindpunten binnen deze studies gaf een indicatie voor nadelige effecten na tolueenblootstelling. Op basis daarvan stelde Health Canada (2014) een NOAEL vast van 26 ppm of 98 mg/m³ als

gemiddelde van hoog blootgestelde individuen, wat zij gebruikten als *Point of Departure* (PoD) voor route-to-route extrapolatie en PBPK-modellering om tot een TDI van 0,0097 mg/kg lg per dag te komen. Daarbij werd opgemerkt dat alle in andere epidemiologische studies onderzochte effecten werden waargenomen bij hogere doseringen dan 26 ppm, en dat de werkelijke NOAEL voor neurologische eindpunten mogelijk hoger ligt (Health Canada, 2014).

Er zijn geen herhaalde orale blootstellingsstudies met mensen bekend (ATSDR, 2017; Deense EPA, 2016).

3.2.3 *Herhaalde orale blootstelling in proefdieren*

In 1990 voerde NTP twee 13-weeken orale toxiciteitsstudies uit met ratten en muizen. Hierin werden 10 mannelijke en 10 vrouwelijke ratten en muizen dagelijks (5 keer per week) via een maagsonde blootgesteld aan 0, 312, 625, 1250, 2500 of 5000 mg tolueen/kg lg. Bij correctie voor het blootstellingsregime komt de dosering neer op een dagelijkse blootstelling (7 keer per week) van 0, 223, 446, 893, 1786 en 3571 mg/kg lg per dag.

In de NTP-studie met B6C3F1 muizen was bij de vrouwelijke muizen het absolute levergewicht verhoogd bij 312 en 2500 mg/kg lg per dag, met een toename van respectievelijk 114% en 126% ten opzichte van de controle, maar niet bij de overige doseringen. Relatieve levergewichten waren verhoogd in de vrouwtjes bij alle doseringen met 107%, 108%, 112% en 129% ten opzichte van de controle na blootstelling aan respectievelijk 312, 625, 1250 en 2500 mg/kg lg per dag tolueen. Er werd geen verhoogd niergewicht waargenomen in de vrouwelijke muizen.

In de mannetjes was het relatieve lever-, testis- en hersengewicht verhoogd bij de twee hoogste doseringen (110 en 126%, en 113 en 119% respectievelijk), terwijl het absolute niergewicht was verlaagd in de hoogste dosering (83%). Er wordt geen informatie gegeven over histopathologie in de genoemde organen. Bij de twee hoogste doseringen traden een aantal klinische symptomen op, waaronder hypothermie, hypoactiviteit, ataxie en bradypneu (NTP, 1990).

In de NTP-studie met F-344 ratten werden geen effecten waargenomen bij doseringen van 312 mg/kg tolueen. Vanaf 625 mg/kg lg per dag werd een significant verhoogd absoluut en relatief lever- en niergewicht waargenomen in mannelijke ratten, en vanaf 1250 mg/kg lg per dag ook in vrouwtjes (in beide sexen zonder gerapporteerde histopathologische veranderingen in lever en nier). De absolute en relatieve toename van nier- en levergewicht ten opzichte van de controle in mannelijke ratten (als meest gevoelige sexe) is weergegeven in tabel 4. Bij blootstelling aan 2500 mg/kg lg per dag trad neurotoxiciteit op in de vorm van lichaamstremoren. Histopathologische veranderingen in de hersenen (neuronale celdood in de hippocampus) werden gevonden vanaf 1250 mg/kg lg per dag in mannetjes en bij 2500 mg/kg lg per dag in vrouwtjes. In de twee hoogste dosisgroepen traden ook een aantal klinische symptomen op, waaronder ataxie, hypoactiviteit en overmatige speekselafscheiding (NTP, 1990).

Tabel 4. Toename van absoluut en relatief nier- en levergewicht ten opzichte van controle in mannelijke ratten na orale blootstelling aan 0, 312, 625, 1250 en 2500 mg/kg lg per dag tolueen (berekend op basis van de data uit de NTP-studie, 1990).

Toename van orgaangewicht ten opzichte van controle in mannelijke ratten (%)	0	312	625	1250	2500
Absoluut niergewicht	100	107	112	119	113
Relatief niergewicht	100	100	106	114	146
Absoluut levergewicht	100	107	113	137	135
Relatief levergewicht	100	104	108	135	178

De interpretatie van de data van de NTP-studie uit 1990 in ratten en muizen door de (inter)nationale instanties die een referentiewaarde voor tolueen hebben afgeleid verschilt enigszins. Sommige instanties interpreteren de gewichtsveranderingen in lever en nier in deze studies als waarschijnlijk toxicologisch significant, al nemen ze niet allemaal hetzelfde PoD voor de referentiewaarde. Zo kiest WHO (1996/2004) voor marginale veranderingen in relatieve levergewicht in vrouwelijke muizen (LOAEL 312 mg/kg lg per dag), NHMRC (2011) voor veranderingen in absolute en relatieve lever- en niergewichten in mannelijke ratten (NOEL 312 mg/kg lg per dag), en US EPA (2005) en de Deense EPA (2016) voor toename in absolute niergewicht in mannelijke ratten (BMDL₁₀ 238 mg/kg lg per dag). Anderen zien deze gewichtsveranderingen als een teken van metabole activiteit en interpreteren ze als toxicologisch niet-significant. Japan (Hirose et al., 2004) gaat dan ook uit van neurotoxiciteit als meest kritische effect, met als PoD een NOAEL van 625 mg/kg lg per dag zoals in de NTP-studie gevonden voor neurotoxiciteit in mannelijke ratten. Ook Health Canada (2014) beschouwde neurotoxiciteit als het meest kritische effect, maar kiest dan weer niet voor de NOAEL uit de NTP-studie maar voor een (inhalatoire) NOAEL uit humane studies als PoD.

Naast de NTP-studie (1990) met ratten en muizen beschrijft ATSDR nog een serie drinkwaterstudies. Hierin werden mannelijke muizen (5/groep) voor 28 dagen blootgesteld aan 0, 5, 22 of 105 mg/kg lg per dag tolueen, of 0, 22 of 84 mg/kg lg per dag. Op basis van onderdrukte immuunrespons in meerdere immunoassays (*mitogen-stimulated lymphocyte proliferation, mixed lymphocyte reaction, IL-2 production assay, antibody PFC response and in vitro cell-mediated cytotoxicity response*), en effecten op schildkliergewicht (verlaagd) en levergewicht (verhoogd) werd een NOAEL bepaald van 22 mg/kg per dag voor verminderde immuniteit (ATSDR, 2017).

3.2.4 Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In het algemeen suggereren de beschikbare resultaten uit studies met aan tolueen blootgestelde werknemers en dieren dat tolueen geen potente reproductietoxische stof is (ATSDR, 2017). In studies bij werknemers zijn mogelijke effecten zoals verhoogd aantal spontane abortussen of verminderde vruchtbaarheid gevonden, maar een oorzakelijk verband is lastig vast te stellen in deze studies wegens te kleine groepsgrootte, inaccurate blootstellingsconcentraties, gebrek aan correctie voor mogelijke confounding variabelen en beperkte validatie

van zelf-gerapporteerde data (ATSDR, 2017). Bij moeders die met opzet grote hoeveelheden tolueen of andere organische oplosmiddelen inhaleerden (4000-12000 ppm) tijdens de zwangerschap, zijn er een aantal meldingen van kinderen met aangeboren afwijkingen, vergelijkbaar met het foetaal alcoholyndroom (ATSDR, 2017). In een retrospectieve studie met 14 zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan lagere concentraties tolueen (in een mix met andere oplosmiddelen) op hun werk, werd gesuggereerd dat blootstelling aan oplosmiddelen het risico op neurale afwijkingen vergroot. Er is echter geen verband gevonden tussen geboortefwijkingen en humane blootstelling aan lage hoeveelheden of werkgerelateerde blootstellingen aan tolueen (ATSDR, 2017).

In proefdieren wordt geen effect op fertiliteit gevonden in dierstudies met blootstellingen tot 12000 ppm (inhalatie) of 2350 mg/kg lg per dag (oraal), inclusief een 2-generatiestudie in ratten met een blootstelling van 6 uur per dag aan 2000 ppm (ATSDR, 2017). In de 13-weken orale NTP-studie in ratten werd bij 1250 mg/kg lg per dag en hoger een verhoogd testisgewicht gevonden (ATSDR, 2017). Een aantal ontwikkelings-toxiciteitsstudies in muizen, ratten en konijnen laat zien dat inhalatoire blootstelling aan tolueen (tot <1000 ppm voor 6-7 uur per dag tijdens gestatie) geen maternale of ontwikkelingstoxiciteit in dieren initieert (ATSDR, 2017). Wel leidde blootstelling aan 5000 ppm (6 uur per dag gedurende dag 6-15 van de dracht) in konijnen tot toegenomen post-implantatieverlies en complete foetale resorptie in 6/9 ratten (ATSDR, 2017). In twee ontwikkelingsscreeningsstudies waar zwangere muizen oraal werden blootgesteld aan 1800 en 2350 mg/kg lg per dag tolueen, werden geen ontwikkelingseffecten gezien (ATSDR, 2017). In ratten werd er na orale blootstelling aan 1250 mg/kg tolueen tijdens dag 16-19 van de zwangerschap een significante toename gezien in het voorkomen van een verwijd nierbekken bij foetussen. Er waren geen andere effecten op ontwikkeling waargenomen. In andere studies hadden nakomelingen van blootgestelde ratten aan 650 mg/kg per dag tolueen (tijdens dag 6-19 van zwangerschap) een verlaagd lichaamsgewicht, verlate botvorming, kleinere hersenvolumes, verminderde myelinisatie van de voorhersenen en verminderde corticale celproliferatie en -migratie ten opzichte van de controle. Blootstelling aan tolueen via drinkwater tijdens zwangerschap en lactatie bij doseringen van 106 mg/kg per dag resulteerde in veranderingen in *open-field* locomotorische activiteit na het spenen in nakomelingen van ratten (ATSDR, 2017).

Volgens CLP is tolueen geclassificeerd als Repr. Cat. 2 (H361d). Dit is gebaseerd op effecten op geboortegewicht (verlaagd), postnatale ontwikkeling (vertraagd) en gedragseffecten in inhalatiestudies met ratten en muizen, ondersteund door beperkte data bij mensen op een risico voor late spontane abortussen (EU RAR, 2003).

3.2.5 *Mutageniteit*

De meerderheid van de blootstellingsstudies met werknemers aan tolueen rapporteerden geen chromosomale afwijkingen tussen de controlegroep en de groep aan tolueen blootgestelde werknemers. Mensen die aan tolueen zijn blootgesteld, lieten geen toename in SCE

(*sister chromatid exchanges*), verlate celcyclus of DNA-schade zien op basis van de Comet assay (Deense EPA, 2016; US EPA, 2005).

Er zijn daarnaast wel een aantal studies met werknemers waar genotoxische veranderingen zijn waargenomen, maar waar de effecten reversibel waren of niet gelinkt konden worden aan toluëenblootstelling door confounding factoren.

Tolueen is in meerdere *in vitro* en *in vivo* studies onderzocht op mutageniteit, clastogeniciteit en andere typen DNA-interacties (EU-RAR, 2003). Er is voldoende bewijs voor gebrek aan bacteriële mutageniteit, gebrek aan DNA-herstel gemedieerde toxiciteit in verscheidene bacteriën, genconversie in *Saccharomyces cerevisiae*, of genotoxische effecten in *Drosophila melanogaster*. Bij niet-cytotoxische concentraties initieert toluëen *in vitro* geen biologisch significante toename in forward mutaties, zusterchromatide veranderingen, micronuclei of DNA-schade. Tolueen induceert geen biologisch significante cytogenetische veranderingen in het beenmerg van knaagdieren of DNA-schade in perifere bloedcellen, beenmerg en lever van muizen. Langdurige blootstelling aan 50 ppm toluëen induceert ook geen verhoogde frequentie van zusterchromatide veranderingen in perifere bloedlymfocyten van vrijwilligers (EU RAR, 2003).

Alle beoordelende instanties (ATSDR, 2017; Deense EPA, 2016; Health Canada, 2014; NHMRC, 2011; US EPA, 2005; WHO, 2004) concluderen dat op basis van de beschikbare studies toluëen niet-genotoxisch is.

3.2.6 Carcinogeniteit

US EPA (2005) beschrijft een 2-jaar studie in ratten die via maagsonde werden blootgesteld aan diverse stoffen die in benzine voorkomen, waaronder toluëen. De ratten kregen 4x per week 0, 500 of 800 mg toluëen/kg lg toegediend, overeenkomend met 0, 286 of 457 mg/kg lg per dag. Dit resulteerde in een toename in de incidenties van borstkanker en leukemie bij 500 mg/kg lg per dag, maar niet bij 800 mg/kg lg per dag. Aangezien geen dosis-respons werd gezien en de studie in te weinig detail was gerapporteerd, concludeerde US EPA dat er onvoldoende informatie is om de carcinogene potentie van toluëen te beoordelen, ook omdat chronische blootstellingsstudies met mensen niet eenduidig zijn en toluëen niet carcinogeen was in adequate levenslange inhalatie carcinogeniteitsstudies met ratten en muizen.

IARC classificeerde toluëen in groep 3 (*not classifiable as to its carcinogenicity to humans*) wegens onvoldoende bewijs voor carcinogeniteit in mensen en wegens bewijs voor gebrek aan carcinogeniteit in experimentele dierstudies (US EPA, 2005).

3.3 Evaluatie

Meerdere (inter)nationale instanties hebben een referentiewaarde (drinkwaterrichtwaarde en/of gezondheidkundige grenswaarde) vastgesteld voor toluëen. Zoals eerder beschreven, verschillen deze waarden wegens het gebruik van andere studies, andere kritische eindpunten, verschillende interpretaties van dezelfde data of het toepassen van andere onzekerheidsfactoren.

De meest beschreven kritische effecten van tolueenblootstelling zijn enerzijds verhoogd lever- en niergewicht na semi-chronische orale blootstelling in muizen en ratten, en anderzijds neurologische effecten, met name na inhalatoire blootstelling, maar ook bij hogere doseringen na semi-chronische orale blootstelling. Daarnaast zijn ook immunologische effecten beschreven.

Tolueen is niet carcinogeen en niet mutageen. Tolueen veroorzaakt bij hogere doseringen embryotoxiciteit en implantatieverlies.

De meest recente afleiding is uitgevoerd door ATSDR in 2017. Zij leidden een semi-chronische MRL af van 0,2 mg/kg lg per dag, op basis van een NOAEL van 22 mg/kg lg per dag voor immunologische eindpunten in 28-dagen studies met muizen en een onzekerheidsfactor 100 voor inter- en intraspecies variatie. ATSDR heeft ook overwogen de lever-, nier- en neurologische effecten als uitgangspunt te nemen voor de MRL-afleiding. ATSDR heeft daar uiteindelijk niet voor gekozen, omdat de PoDs voor die effecten hoger waren dan die voor immunologische effecten, de resultaten voor verhoogd lever- en niergewicht niet consistent waren tussen studies, en de gewichtsveranderingen niet geassocieerd waren met histopathologische veranderingen.

Opgemerkt wordt dat ook US EPA (2005) en de Deense EPA (2016) de immunologische effecten van tolueen bespreken, maar deze niet nemen als uitgangspunt. US EPA (2005) omschrijft de resultaten van de immunotoxiciteitsdata als tegenstrijdig en geeft aan dat de data onvoldoende zekerheid bieden om, op dat punt in de tijd, te kunnen stellen dat immunosuppressie een gevoeliger eindpunt zou zijn (d.w.z. een eindpunt resulterend in een lagere PoD) dan niertoxiciteit. Zij hebben derhalve vooralsnog gekozen voor verhoogd niergewicht als kritisch effect, omdat dit gesteund wordt door resultaten van verschillende acute orale en inhalatoire humane studies die wijzen op nierbuistoxiciteit. Maar US EPA geeft daarbij wel aan dat de literatuur met betrekking tot mogelijke immunosuppressie niet genegeerd moet worden, en dat dit eindpunt verder onderzoek verdient. Volgens de Deense EPA (2016) zijn de gerapporteerde effecten op neurotransmitterniveau's en immuunrespons die in muizen werden waargenomen na 28 dagen orale blootstelling onzekere eindpunten met betrekking tot risicobeoordeling, en zijn de implicaties en de relevantie van deze bevindingen onzeker. Zij beschouwen daarom de 90-dagen NTP-studie als meest robuuste studie, met verhoogd niergewicht als meest kritische effect, in navolging van US EPA (2005).

Van de drie hierboven beschreven effecten lijken de immunologische het meest kritisch te zijn (NOAEL 22 mg/kg lg per dag), al is er discussie over wat de *adversity* is. Maar dat geldt ook voor de veranderingen in lever- en niergewicht, aangezien er geen histopathologische veranderingen zijn gerapporteerd in deze organen, ook niet bij hogere doseringen. De neurologische effecten zijn wel *adverse*, maar worden pas bij veel hogere orale doseringen gezien (NOAEL 625 mg/kg lg per dag). Daarom wordt de keuze gemaakt om de NOAEL van 22 mg/kg lg per dag te gebruiken als PoD voor een indicatieve TDI (Toelaatbare

Dagelijkse Inname; i-TDI) voor tolueen. Naast een onzekerheidsfactor van 10x10 voor inter- en intraspecies variatie (conform ATSDR, 2017) wordt, in lijn met De Poorter et al. (2015), een onzekerheidsfactor van 6 toegepast voor de korte studieduur (28 dagen). Dit leidt tot een i-TDI van 0,037 mg/kg lg per dag.

4 Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,037 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,037 \times 70 \times 0,2}{2} = 0,26 \text{ mg/L}$$

5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Tolueen (108-88-3)	260 µg/L

NB: Hierbij moet opgemerkt worden dat deze waarde een factor 10 boven de drempelwaarde van 0,024 mg/L ligt voor geurherkenning in water. We verwachten daarom dat drinkwaterbedrijven al maatregelen nemen voordat de gezondheidkundige grenswaarde wordt bereikt.

Bovengenoemde indicatieve drinkwaterrichtwaarde heeft alleen betrekking op orale blootstelling via het drinken van water. Tijdens de discussies in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* is gesproken over de mogelijkheid dat tolueen uit het drinkwater verdampt en dan via inhalatie bijdraagt aan de totale blootstelling. Hoewel niet is uit te sluiten dat dit gebeurt, was de algemene mening dat de allocatiefactor dit voldoende afdekt. De geurdrempel, die een factor 10 lager ligt dan de gezondheidkundige risicogrens, zorgt ook voor een extra marge.

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht).

Referenties

- ATSDR. 2017. Toxicological profile for toluene. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Classificatie en Labelling inventaris. 2023. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/30426>. Geraadpleegd op 24-01-2023.
- Deense EPA. 2016. Toluene: Evaluation of health hazards and proposal of health based quality criteria for drinking water and soil. Ministry of Environment and Food of Denmark, The Danish Environmental Protection Agency. Copenhagen, Denmark.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2023. Toluene. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15538>. Geraadpleegd op 24-01-2023.
- EU RAR. 2003. European Union Risk Assessment Report. Toluene. European Communities. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/documents/10162/24a34bd6-55cd-4e28-ae24-5bae281bf3c2>. Geraadpleegd op 28-01-2023.
- Health Canada. 2014. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Toluene, Ethylbenzene and Xylenes. Water and Air Quality Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario. (Catalogue No H144-20/2015E-PDF).
- Hirose A, Hasegawa R, Nishikawa A, Takahashi M, EMA M. 2014. Revision and establishment of Japanese drinking water quality guidelines for di(2-ethylhexyl)phthalate, toluene and vinyl chloride – differences from the latest WHO guideline drafts. *The Journal of Toxicological Sciences*, 29(5), 535-39.
- NHMRC. 2011. Updated in 2017. Australian Drinking Water Guidelines 6. Version 3.4. National Health and Medical Research Council. Commonwealth of Australia.
- NTP. 1990. Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS No. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina (National Toxicology Program Technical Report Series No. 371).
- RIVM. 2008. Environmental risk limits for toluene. National Institute for Public Health and the Environment. Letter report 601782005/2008. Bilthoven, Nederland.
- RIVM. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. National Institute of Public Health and the Environment. RIVM report 711701025. Bilthoven, Nederland.
- SZW-lijst. 2023. Lijst met kankerverwekkende stoffen en processen, mutagene of voor de voortplanting giftige stoffen. Staatscourant 2023, 30. Beschikbaar via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2023-30.html>.

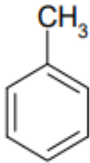
- US EPA. 2005. Toxicological review of toluene (CAS No. 108-88-3) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- Vewin. 2022. Dossier waterkwaliteit flexitanks. Vereniging van waterbedrijven in Nederland. Niet openbaar toegankelijk.
- WHO. 2004. Toluene in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water quality. World Health Organization. WHO/SDE/WSH/03.04/116.
- WHO. 1996. Guidelines for drinking-water quality. Vol. 2, Health criteria and other supporting information, 2nd ed. World Health Organization.

Bijlage 1. Afkortingen

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose lower confidence limit
C&L	Classification and Labelling
CMR	Carcinogenic, mutagenic, reprotoxic
ECHA	European Chemicals Agency
IARC	International Agency for Research on Cancer
ILT	Inspectie Leefomgeving en Transport
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MAC	Maximale Acceptabele Concentratie
MPC	Maximum Permissible Concentration
MRL	Minimal Risk Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
PoD	Point of Departure
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
RfD	Reference dose
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SCE	Sister Chromatid Exchanges
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname / Tolerable Daily Intake
US EPA	United States Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organization

Bijlage 2. Rapportageformulier toluen

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	Tolueen
IUPAC-naam	Methylbenzeen
Synoniemen	Methylbenzene, methacide, toluol, phenylmethane, methylbenzol, tolu-sol
CAS-nummer	108-88-3 ⁶
Geharmoniseerde classificatie ⁷	Asp. Tox. 1 (H304), Skin Irrit. 2 (H315), STOT SE 3 (H336), Repr. 2 (H361d), STOT RE 2 (H373)
Zelfclassificatie in C&L inventaris	Acute Tox. 4 (H302; H332), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 1 (H370), STOT SE 3 (H335), Repr. 1A (H360d), STOT RE 1 (H372)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁸	Niet op (p)ZZS-lijst Staat op SZW-lijst (verdacht van reproductietoxiciteit)
Molecuulformule	C ₇ H ₈
Smiles	CC1=CC=CC=C1
Structuurformule	

3. TOXICITEIT

3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL_{oraal}

Schema 1: Afleiding van i-HL (overkoepelend schema)

Stap	Vraag / statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m ³ /mol of is stof een zout?	niet van toepassing voor i-HL _{oraal}
	Evaluatie carcinogeniteit	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → 5
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	
4	Is het orale 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico te bepalen?	

⁶ In WHO (1996/2004) wordt CAS-nummer 105-88-3 gegeven. Hier wordt aangenomen dat dit een typefout betreft, gezien de overeenkomsten qua beschrijving en studies.

⁷ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

⁸ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

	10 ⁻⁶ : i-HL t.b.v. water	
	Humane toxiciteit	
5	Is er een bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Ja, maar deze is niet up-to-date → 6
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Ja, maar toegepaste AF niet adequaat → 7
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL _{oraal} mogelijk afleidbaar is?	Ja
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL _{oraal} op?	Ja
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI, zelf afgeleide potentiële i-HL _{oraal} of de 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL _{oraal}	Zelf afgeleide i-HL _{oraal} van 0,037 mg/kg lg per dag

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag / statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → AF ₁ = 10; AF ₂ = 10
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Nee → AF ₃ = 6
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → AF ₄ = 1
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Ja → AF ₅ = 1
5	Is de stof mogelijk genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → AF ₆ = 1
6a	Is afleiding van overall NOAEL of BMDL uit dierstudies mogelijk?	Ja → AF ₇ = 1
6b	Is afleiding van acceptabele overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	N.v.t.
7	Bepaal overall AF	AF _{totaal} = 10 x 10 x 6 x 1 x 1 x 1 x 1
8	Is AF totaal ≤ 10000	Ja → i-HL _{oraal} = NOAEL / AF _{totaal} = 22 / 600 = 0,037 mg/kg lg per dag