



RIVM opinie over de afleiding van een drinkwaterrichtwaarde voor 1,4-dioxaan (CAS 123-91-1) door adviesbureau

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/270100/23/BA
Dossiercode	16088
Rapportnummer	2023-1012
Datum aanvraag	6 oktober 2022
Datum rapportage	Concept A00: 1 maart 2023 definitief A01: 18 augustus 2023 definitief A02: 30 september 2024
Auteur(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Toetser(s), datum	Gerlienke Schuur (RIVM-VSP), 16 februari 2023
Goedkeuring, datum	Marja Pronk (RIVM-VSP), 23 februari 2023
Versie en status advies	A01 - Dit is een aangepaste definitieve versie naar aanleiding van commentaar van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i>. De wijzigingen ten opzichte van de conceptrapportage zijn: - Opmerking over minimalisatieplicht voor ZZS toegevoegd - Aangegeven waarom de TDI van Health Canada de voorkeur heeft boven de RfD/oral slope factor van US EPA - Tekstuele aanpassingen De conclusies zijn niet gewijzigd. A02 - -Tekstuele aanpassing: RIVM heeft op ad-hoc basis indicatieve risicogrenzen afgeleid voor oppervlaktewater, in plaats van voor grond en grondwater. De conclusies zijn niet gewijzigd. De afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde is vastgesteld door IenW.

Inhoud

1	Inleiding.....	3
1.1	Aanleiding	3
1.2	Vraagstelling	4
2	Informatie over de stof.....	4
2.1	Kenmerken van de stof	4
2.2	Toepassing van de stof.....	5

3	Beoordelingen door RIVM en andere instanties.....	5
3.1	Overzicht van bestaande evaluaties	5
3.2	RIVM	8
3.3	Health Canada	8
3.4	Voorstel indicatieve drinkwaterrichtwaarde Wood	11
4	Conclusies	12
5	Status van dit advies/disclaimer	12
	Referenties	13
	Bijlage 1. Afkortingen	15

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Voor 1,4-dioxaan is door het adviesbureau Wood een voorstel gedaan om de drinkwaterrichtwaarde te actualiseren. RIVM is door het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat gevraagd om een de afleiding van de drinkwaterrichtwaarde voor 1,4-dioxaan door het adviesbureau Wood te toetsen.

In 1997 heeft RIVM een indicatieve orale Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (MTR) afgeleid voor 1,4-dioxaan (CAS 123-91-1) van 0,1 mg/kg lg/dag (RIVM, 1997). Op basis van deze indicatieve MTR is een drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 3 µg/L. In 2015 heeft RIVM beoordeeld of deze drinkwaterrichtwaarde zou moeten worden herzien op basis van aanvullende toxiciteitsdata en beoordelingen door (inter)nationaal erkende instanties die na 1997 beschikbaar zijn gekomen (RIVM, 2015). De conclusie was toen dat er geen noodzaak tot bijstelling van de drinkwaterrichtwaarde was. In 2022 heeft RIVM voor deze stof op ad-hoc basis indicatieve risicogrenzen voor oppervlaktewater afgeleid (RIVM, 2022a). Deze waarden zijn (nog) niet beleidsmatig vastgesteld. In deze ad-hoc afleiding is ook de route doorgerekend voor voedselketeneffecten (humane visconsumptie) waarbij is uitgegaan van de meest recente en laagste bekende gezondheidkundige grenswaarde. Dit is de Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) van 5,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag van Health Canada (2021). Op basis van deze TDI is door het adviesbureau Wood een voorstel gedaan om de vigerende drinkwaterrichtwaarde voor 1,4-dioxaan te actualiseren naar 38 µg/L (Wood, 2022). Het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat heeft het RIVM gevraagd om een inhoudelijke toetsing, waarna het voorstel is besproken bij de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl).

1,4-dioxaan is aangemerkt als Substance of Very High Concern (SVHC) en voldoet hiermee aan de criteria van een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). Bedrijven zijn verplicht hun lozingen en uitstoot van ZZS naar lucht en water te vermijden. Als dat niet haalbaar is, dan moeten de emissies zoveel mogelijk worden beperkt (minimalisatieverplichting). De minimalisatieverplichting is een continu streven naar vermindering van de emissie en geldt ook wanneer het bedrijf de best beschikbare technieken toepast en normen niet worden overschreden¹.

¹ Aanpak van Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS) | Informatiepunt Leefomgeving (iplo.nl) en Regels over vermijdings- en reductieprogramma Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS) | Informatiepunt Leefomgeving (iplo.nl)

1.2 Vraagstelling

Het RIVM beoordeelt in dit advies in hoeverre de afleiding van de drinkwaterrichtwaarde door Wood (2022) in lijn is met de methodiek die beschreven is in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017). Deze methodiek is mede gebaseerd op de handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen (De Poorter et al., 2015). Bij de beoordeling wordt met name gelet op de selectie van de kritische studie, het toxicologische eindpunt, genotoxiciteit (wel of geen drempelbenadering), de *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) of ander *Point of Departure* (PoD) en de gebruikte assessment factoren (AF).

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 (ECHA, 2023a), de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris (ECHA, 2023b) en uit het support document ter identificatie van 1,4-dioxaan als SVHC (substance of very high concern) (ECHA, 2021).

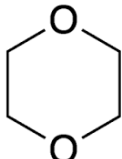
Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	1,4-dioxaan
IUPAC-naam	1,4-dioxane, 1,4-diethylene dioxide, 1,4-dioxacyclohexane
Synoniemen	Dioxaan, diethylene dioxide, diethylene ether, p-dioxane, p-dioxan, glycolethylenether
CAS-nummer	123-91-1
Geharmoniseerde classificatie ²	Carc. 1B, H350 Eye Irrit. 2, H319 STOT SE 3, H335 EUH066
Zelfclassificatie in C&L inventaris	STOT SE 3, H336 Carc. 2, H351 STOT RE 1, H372 STOT RE 2, H373 Acute Tox. 3 (H331) Skin Irrit. 2 (H315)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ³	1,4-dioxaan staat op de ZZS-lijst en is SVHC ⁴ wegens de Carc. 1B classificatie en de combinatie van persistente, mobiele en toxische (PMT) eigenschappen.
Molecuulformule	C ₄ H ₈ O ₂
Smiles	C1COCCO1

² Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

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://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

⁴ <https://echa.europa.eu/en/candidate-list-table/-/dislist/details/0b0236e185f8a2a7>

Structuurformule	
------------------	---

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	88,11		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1000	Bij 25 °C	ECHA, 2021
Dampspanning [hPa]	50,8	Bij 25 °C	ECHA, 2021
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,418	Bij 12 °C	ECHA, 2021
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	-0,27	Temperatuur onbekend	ECHA, 2021

2.2 Toepassing van de stof

Onder REACH is de stof geregistreerd als chemische stof in laboratoria (inclusief R&D/gezondheidszorg) en als oplosmiddel voor de vervaardiging van (fijne) chemicaliën en farmaceutische producten (ECHA, 2023a). 1,4-dioxaan wordt gebruikt als oplosmiddel in lijmen en kitten, PUR-schuim, printerinkt, houtpulp, lakken en vernissen, laboratorium chemicaliën en dry-film smeermiddelen (Health Canada, 2021). Verder kan 1,4-dioxaan ook aanwezig zijn als onzuiverheid in een aantal consumenten producten, waaronder oppervlakte-actieve stoffen.

3 Beoordelingen door RIVM en andere instanties

3.1 Overzicht van bestaande evaluaties

In tabel 3 staan de humaan-toxicologische evaluaties, gericht op orale blootstelling, van 1,4-dioxaan door erkende (inter)nationale instanties samengevat. Onder de tabel volgt een korte beschrijving van de beoordelingen door RIVM (1997, 2015), Health Canada (2021) Dit zijn ook de beoordelingen die zijn meegenomen door het adviesbureau Wood (2022). Voor de volledigheid zijn ook de drinkwaterrichtwaarden van WHO (2005) en US EPA (2013) in het overzicht toegevoegd. In de herbeoordeling van RIVM (2015) zijn deze evaluaties meegenomen.

Tabel 3. Beschikbare beoordelingen van de stof van erkende (inter)nationale instanties

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM, 1997 RIVM, 2015	Voorlopige MTR (=TDI): 0,1 mg/kg lg per dag	Gebaseerd op NOAEL van 10 mg/kg lg per dag uit een 2-jaar drinkwaterstudie in ratten (Kociba et al., 1974 zoals geciteerd in RIVM, 1997), met lever- en niereffecten als meest gevoelige effect en een AF van 100 (10 interspecies x 10 intraspecies).
	Drinkwaterrichtwaarde: 3 µg/L (afgeleid door Regionale Inspectie van Volksgezondheid voor de Milieuhygiëne voor Noord Nederland; herbeoordeling door RIVM in 2015 leidde tot de conclusie dat er geen noodzaak was tot bijstelling van deze waarde)	Gebaseerd op voorlopige MTR met extra AF van 100 (een voorzichtige benadering aangezien gekozen is om uit te gaan van Verwaarloosbaar Risico (VR) in plaats van MTR), een allocatiefactor van 10%, waterconsumptie van 2 L/dag en een gemiddeld lichaamsgewicht van 60 kg.
WHO, 2005	Drinkwaterrichtwaarde: 50 µg/L	Afgeronde waarde gebaseerd op twee overeenkomstige afgeleide waarden. 1. Bij aanname van een (zwak) genotoxisch potentieel van 1,4-dioxaan, is een additioneel kankerrisico van 1 op 10 ⁵ per leven ⁵ uitgerekend o.b.v. levertumoren in een 2-jaar drinkwaterstudie in ratten (Yamazaki et al., 1994 zoals geciteerd in WHO, 2005), leidend tot een drinkwaterrichtwaarde van 54 µg/L. 2. Bij aanname dat 1,4-dioxaan niet genotoxisch is, is een TDI van 16 µg/kg lg per dag afgeleid o.b.v. een NOAEL van 16 mg/kg lg per dag voor levertumoren in een 2-jaar drinkwaterstudie in ratten (Yamazaki et al., 1994 zoals geciteerd in WHO (2005)) en een AF van 1000 (10 interspecies x 10 intraspecies x 10 voor niet-genotoxische carcinogeniteit), leidend tot een drinkwaterrichtwaarde van 48 µg/L (met allocatiefactor van 10%, waterconsumptie van 2 L/dag en een gemiddeld lichaamsgewicht van 60 kg).
US EPA, 2013	Drinkwaterrichtwaarde: 200 µg/L (niet-neoplastische effecten)	Voor niet-neoplastische effecten wordt uitgegaan van een RfD van 0,03 mg/kg lg per dag afgeleid voor lever- en niereffecten (NOAEL 9,6 mg/kg

⁵ WHO gaat uit van een extra risico van 1 op 10⁴ per leven. De Europese Kaderrichtlijn Water houdt voor genotoxisch carcinogenen een honderd maal strenger risiconiveau aan, namelijk 1 op 10⁶ per leven. Nederland volgt deze lijn. Voor indicatieve normafleiding voor drinkwaterrichtwaarde voor genotoxische carcinogenen wordt een risiconiveau gebruikt van 1 op 10⁶ per leven (van der Aa et al., 2017; de Poorter et al., 2015).

	0,35 µg/L (neoplastische effecten)	Ig per dag) uit een 2-jaar drinkwaterstudie in ratten (Kociba et al., 1974 zoals geciteerd in US EPA, 2013) met een AF van 300 (10 interspecies x 10 intraspecies x 3 voor beperkingen in dataset). Met een allocatiefactor van 20%, waterconsumptie van 2 L/dag en een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg resulteert dit in een drinkwaterrichtwaarde van 200 µg/L. Voor neoplastische effecten wordt uitgegaan van een drinkwater risk unit van $2,9 \times 10^{-6}$ per µg/L, zoals afgeleid o.b.v. hepatocellulaire adenomen en carcinomen in een 2-jaar drinkwaterstudie in vrouwelijke muizen (Kano et al., 2009 zoals geciteerd in US EPA, 2013). Daarmee is een drinkwaterrichtwaarde van 0,35 µg/L gerelateerd aan een additioneel kankerrisico van 1 op 10^6 per leven.
Health Canada, 2021	TDI: 0,0054 mg/kg Ig per dag	Gebaseerd op BMDL ₅ van 5,4 mg/kg Ig per dag uit een 2-jaar drinkwaterstudie in ratten (Kociba et al., 1974 zoals geciteerd in Health Canada, 2021)), met levernecrose als meest gevoelige effect, en een AF van 1000 (10 interspecies x 10 intraspecies x 10 voor tekortkomingen in de dataset).
	Drinkwaterrichtwaarde: 50 µg/L	Gebaseerd op de TDI van 0,0054 mg/kg Ig per dag met een allocatiefactor van 20%, waterconsumptie van 1,5 L/dag en gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg. Wood (2022) heeft dezelfde TDI gebruikt met een allocatiefactor van 20%, waterconsumptie van 2 L/dag en gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg en komt daarmee op een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 38 µg/L.

3.2 RIVM

RIVM heeft in 1997 een voorlopig humaan-toxicologisch MTR_{oraal} voor 1,4-dioxaan afgeleid van 0,1 mg/kg lg per dag. Hierbij werd geconcludeerd dat volwaardige toxiciteitsstudies (subchronisch, chronisch) ontbraken. In de drinkwaterstudies in rat en muis die primair gericht waren op carcinogeniteit, werd lever- en niertoxiciteit gevonden. Een voorlopig MTR werd afgeleid op basis van een orale studie waarbij ratten twee jaar werden blootgesteld aan 1,4-dioxaan in drinkwater bij concentraties van 0, 0,01, 0,1 of 1,0% (Kociba et al., 1974, zoals geciteerd in RIVM, 1997). Bij een concentratie van $\geq 0,1\%$ werd histopathologische veranderingen in lever en nier gevonden en bij 1,0% ook lever- en neustumoren. Op basis van de NOAEL van 0,01%, overeenkomend met 10 mg/kg lg per dag, werd na toepassing van onzekerheidsfactoren van 10 voor intra- en 10 voor interspecies variatie een voorlopig MTR van 0,1 mg/kg lg per dag afgeleid, ervan uitgaande dat 1,4-dioxaan een niet-genotoxisch carcinogeen is. De Regionale Inspectie van Volksgezondheid voor de Milieuhygiëne voor Noord Nederland heeft destijds op basis van het VR (Verwaarloosbaar Risico; het MTR gedeeld door 100) een drinkwaterrichtwaarde van 3 $\mu\text{g/L}$ afgeleid, uitgaande van een persoon van 60 kg die dagelijks 2 L water drinkt en een allocatiefactor van 10% van het MTR (=TDI) voor drinkwater. Dit was een voorzichtige benadering aangezien drinkwaterrichtwaarden doorgaans worden gebaseerd op het MTR.

Het MTR van RIVM uit 1997 was een voorlopige waarde, omdat de beschikbare toxiciteitsdata onvolledig waren. In de periode na 1997 zijn meer data beschikbaar gekomen, op basis waarvan het RIVM in 2015 heeft beoordeeld of de drinkwaterrichtwaarde aangepast zou moeten worden. Daar was geen noodzaak toe, aangezien de aanvullende data niet tot een lagere drinkwaterrichtwaarde zouden leiden (RIVM, 2015).

3.3 Health Canada

Health Canada (2021) heeft voor 1,4-dioxaan een TDI afgeleid van 0,0054 mg/kg lg per dag. Deze is door Wood (2022) gebruikt als uitgangspunt voor het afleiden van een drinkwaterrichtwaarde. De door RIVM gebruikte aanpak is dat een bestaande gezondheidkundige waarde kan worden overgenomen, als de afleidingsmethodiek aansluit bij de methodiek van De Poorter et al. (2015) en Van der Aa et al. (2017). Daarbij wordt gekeken naar een aantal zaken, zoals de selectie van de kritische studie, het toxicologische eindpunt en PoD en de gebruikte assessment factoren. Tevens wordt gecontroleerd of er in de loop van de tijd aanvullende studies zijn gedaan die eventueel van invloed kunnen zijn op de selectie van het kritische eindpunt of PoD. Hiervoor wordt niet uitputtend naar toxiciteitsgegevens gezocht in openbare literatuur, maar gebruik gemaakt van beschikbare samenvattingen in (inter)nationale beoordelingen. Verder wordt gecontroleerd of er aanwijzingen zijn voor genotoxiciteit en of dit is meegenomen en afgedekt in de bestaande gezondheidkundige grenswaarde(n). Deze punten worden hieronder bediscussieerd.

3.3.1

Selectie van kritische studie en toxicologische eindpunt

Health Canada (2021) en ECHA (2018, 2019)⁶ beschrijven meerdere carcinogeniteitsstudies in rat, muis en cavia die zijn gepubliceerd van 1965 tot 2009. Er worden geen recentere chronische studies vermeld. De meeste studies zijn uitgevoerd met drinkwater als blootstellingsmedium. De primaire doelorganen voor kanker in de orale studies zijn de lever en de neusholte. De gevoeligste doelorganen zijn de lever, de nieren en de neusholte. De laagste NOAEL is 9,6 mg/kg lg per dag (de actuele dosis) voor een verhoogde incidentie van histopathologische veranderingen in de lever en nier bij mannetjesratten in de eerder genoemde studie van Kociba et al. (1974; zie 3.2). Dit is een goed opgezette studie met Klimisch-score 2⁷ (Health Canada, 2021; ECHA, 2019). Daarnaast is er een studie met 1000 ppm (ongeveer 55 mg/kg lg per dag) als laagste *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) voor histopathologische veranderingen in de lever in mannetjesratten in een 2-jaar drinkwaterstudie (Kano et al., 2009). De NOAEL in deze studie is 200 ppm (ongeveer 11 mg/kg lg per dag).

Health Canada (2021) heeft voor 1,4-dioxaan een TDI afgeleid op basis van dezelfde studie en voor hetzelfde eindpunt (levereffecten) als eerder door het RIVM is gebruikt voor het afleiden van een voorlopig MTR (RIVM, 1997; zie 3.2). RIVM is het eens met Wood om Kociba et al. (1974) als kritische studie te selecteren met histopathologische veranderingen in de lever als toxicologische eindpunt.

3.3.2

Selectie van PoD

Health Canada (2021) heeft benchmark dose (BMD)-analyses uitgevoerd op 5% en 10% toename van levernecrose bij mannelijke en vrouwelijke ratten apart en voor mannelijke en vrouwelijke ratten gezamenlijk. Voor de BMD-analyses werd gebruik gemaakt van de gedetailleerde incidentiegegevens van hepatocellulaire necrose uit het studierapport van Kociba et al. (1974) dat door Dow Chemical Company is geleverd en gepubliceerd in Dourson et al. (2014; zoals geciteerd in Health Canada, 2021). De laagste BMDL was een BMDL₅ (benchmark dose lower limit corresponderend met een effectgrootte van 5%) van 5,4 mg/kg lg per dag voor bij beide geslachten gecombineerd. De 'Lower Limit' betekent dat de BMD (de werkelijke dosis die deze effectgrootte veroorzaakt) met 95% zekerheid hoger is dan de berekende BMDL.

Het RIVM is het eens met keuze voor een bestaande gezondheidkundige waarde op basis van een adequate BMDL. Dit heeft de voorkeur boven een bestaande gezondheidkundige waarde op basis van een NOAEL uit dezelfde studie, zoals afgeleid door US EPA (2013), aangezien een BMDL een wetenschappelijk beter onderbouwde PoD is dan een NOAEL. Het RIVM kon in het kader van deze opdracht niet de BMD-analyse zoals uitgevoerd door Health Canada beoordelen en of deze aansluit op de manier waarop het RIVM deze zou hebben gedaan. De keuze van een relevant effectniveau (de *benchmark response* (BMR)) is cruciaal in de BMD benadering. Voor binaire eindpunten, zoals

⁶ CLH rapport over 1,4-dioxaan en de RAC opinie daarover

⁷ Klimisch score is een methode om de betrouwbaarheid van toxicologische studies te beoordelen. Klimisch scores rangschikken van 1 (meest betrouwbaar) tot 4 (minst betrouwbaar). Een klimisch score 2 betekent dat de studie betrouwbaar is met beperking.

toename van levernecrose, wordt de BMR meestal gedefinieerd in termen van extra risico. Als default stelt EFSA (2017) voor om uit te gaan van 10% (extra risico) voor binaire data. De PoD van Health Canada op basis van een BMR van 5% is daarmee aan de conservatieve kant.

3.3.3 Genotoxiciteit

1,4-dioxaan is in veel verschillende *in vitro* en *in vivo* testen getest op mutageniteit. *In vitro* is 1,4-dioxaan getest in omgekeerde-mutatietesten in *E. coli*-stammen, in genmutatietesten, in een micronucleustest en in chromosomale aberratietesten in zoogdiercellen (Health Canada, 2021; ECHA, 2019; ECHA, 2022). Uit deze *in vitro* testen bleek dat 1,4-dioxaan niet-genotoxisch of zwak genotoxisch is. 1,4-dioxaan induceerde ook geen genotoxiciteit in ongeplande DNA synthesetesten, zusterchromatide uitwisselingstesten, een DNA schadetest en een aneuploidieassay. Een comet-assay met primaire hepatocyten van ratten resulteerde in een positief resultaat, maar wel pas bij cytotoxische concentraties. *In vivo* is 1,4-dioxaan getest in ratten en muizen. Hieruit bleek dat 1,4-dioxaan mogelijk genotoxiciteit kan induceren, waaronder DNA schade, cytotoxiciteit en oxidatieve stress. Deze effecten zijn echter waargenomen bij hogere blootstellingsconcentraties dan waarbij tumoren werden waargenomen, bij afwezigheid van cytotoxiciteitsdata en de resultaten waren niet consistent (Health Canada, 2021; ECHA, 2019). Na beoordeling van een classificatievoorstel hiervoor, heeft het Comité voor Risicobeoordeling (RAC) in 2019 geconcludeerd dat 1,4-dioxaan niet geclassificeerd hoeft te worden als mutageen (ECHA, 2019). RAC heeft in het kader van de afleiding van een (inhalatoire) Occupational Exposure Limit (OEL) voor 1,4-dioxaan verder geconcludeerd dat hoewel 1,4-dioxaan een genotoxisch potentieel kan hebben en daarom als een genotoxisch carcinogeen beschouwd kan worden, er verschillende onderzoeken zijn die een niet-genotoxisch werkingsmechanisme ondersteunen met oxidatieve stress als het belangrijkste mechanisme bij tumorvorming. Bij de OEL afleiding heeft RAC dan ook een drempelwaardebenadering gevolgd (ECHA, 2022).

Health Canada (2021) concludeert ook dat het primaire mechanisme achter de tumorvorming door 1,4-dioxaan niet-genotoxisch is en dus een drempel heeft. Als mogelijk werkingsmechanisme voor de vorming van levertumoren wordt cytotoxiciteit en regeneratieve proliferatie geïdentificeerd. De Gezondheidsraad heeft in 2015 geconcludeerd dat de stof kanker kan veroorzaken via een niet-stochastisch genotoxisch⁸ werkingsmechanisme (Gezondheidsraad, 2015). Een lineair extrapolatie-model wordt in Nederland alleen gebruikt voor genotoxische stoffen waarvoor wél een stochastisch werkingsmechanisme wordt aangenomen (Gezondheidsraad, 2010). Voor 1,4-dioxaan als genotoxische stof met een niet-stochastisch werkingsmechanisme wordt de drempelwaardebenadering gevolgd.

⁸ Niet-stochastisch genotoxisch = stoffen die geen directe interactie aangaan met het DNA, maar die uiteindelijk wel indirect DNA schade kunnen veroorzaken.

Stochastisch genotoxisch = stoffen die (zelf dan wel via een reactieve metabool) een directe interactie aangaan met het DNA en daardoor schade aan het DNA veroorzaken (DNA-adducten, enkel- en dubbelstrengsbreuken).

Health Canada (2021) heeft voor het afleiden van de gezondheidkundige grenswaarde gekozen voor een drempelbenadering. Het RIVM gaat akkoord met een drempelbenadering voor 1,4-dioxaan, want alhoewel er enige onzekerheid blijft wordt het primaire mechanisme achter de tumorvorming niet-genotoxisch geacht. Conform de OEL afleiding door RAC is de drempelbenadering ook door RIVM gevolgd voor het afleiden van het indicatieve MTR_{lucht} voor 1,4-dioxaan in 2022 (RIVM, 2022b). RIVM laat daarmee de drinkwaterrichtwaarde van de US EPA (2013) voor neoplastische effecten uitgaande van een niet-drempel effect, buiten beschouwing.

3.3.4 *Selectie van assessment factoren (AF).*

Health Canada heeft op de PoD een veiligheidsfactor van 1000 toegepast: 10 voor intra- en 10 voor interspecies variatie en 10 voor tekortkomingen in de database, waaronder onvolledige data om de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit te kunnen beoordelen. Ook door de Poorter et al. (2015) en van der Aa et al. (2017) wordt een standaardveiligheidsfactor van 10 voor intra- en 10 voor interspecies toegepast voor orale studies met ratten. Voor het ontbreken van reproductie- en/of ontwikkelingstoxiciteitsstudies wordt standaard een factor 10 toegepast. Hiervan kan worden afgeweken indien een van de twee aspecten is onderzocht. Voor 1,4-dioxaan is een teratogeniteitsstudie beschikbaar waarin ratten via een maagsonde werden blootgesteld aan 1,4-dioxaan op dag 6-15 van de dracht in doseringen van ongeveer 0, 250, 500 of 1000 mg/kg lg per dag (Giavini et al., 1985, zoals geciteerd in Health Canada, 2021). Een multigeneratiestudie met 1,4-dioxaan is echter niet beschikbaar. Als een van de beide aspecten wel is onderzocht kan overwogen worden om een factor van 3 toe te passen, hetgeen RIVM recent ook gedaan heeft bij de afleiding van een indicatief MTR_{lucht} voor 1,4-dioxaan (RIVM, 2022b). Consistent daarmee zou RIVM dan uitkomen op een totale AF van 300 ($10 \times 10 \times 3$) in plaats van 1000 zoals toegepast door Health Canada en overgenomen door Wood (zie 3.4).

3.4 **Voorstel indicatieve drinkwaterrichtwaarde Wood**

Wood (2022) heeft een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 38 µg/L (afgeronde waarde) op basis van de TDI van 0,0054 mg/kg lg per dag afgeleid door Health Canada (2021) (zie 3.3). Uitgaande van een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt met een allocatiefactor van 20% (Van der Aa et al., 2017), is een indicatieve drinkwaterrichtwaarde als volgt afgeleid:

$$\frac{0,0054 \text{ mg/kg lg per dag} \times 70 \times 0,2}{2 \text{ L/dag}} = 0,0378 \text{ mg/L} (= 38 \text{ µg/L})$$

4 Conclusies

Een indicatieve drinkwaterrichtwaarde is een gezondheidkundig onderbouwde risicogrens die wordt afgeleid op basis van een gezondheidkundige grenswaarde, zoals een TDI (Toelaatbare Dagelijkse Inname), ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) of vergelijkbare waarden en door uit te gaan van een standaard lichaamsgewicht van 70 kg, waterconsumptie van 2 liter per dag en allocatiefactor van 20% (Van der Aa et al., 2017).

Met het overnemen van een recent afgeleide TDI en het toepassen van de juiste default-waarden is de afleiding van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde door Wood (2022) in principe in lijn met de geldende methodiek (Van der Aa et al., 2017; De Poorter et al., 2015). Algemene regel daarin is dat een bestaande gezondheidkundige grenswaarde kan worden overgenomen, als tenminste de afleidingsmethodiek (lettend op de punten zoals beschreven onder 1.2) aansluit bij de manier waarop het RIVM zelf zo'n waarde zou afleiden. Zoals blijkt uit 3.3 is dat voor 1,4-dioxaan grotendeels het geval. Het RIVM is het eens met de keuze van de kritische studie en constateert dat de gebruikte veiligheidsfactoren beschermend zijn ten opzichte van de standaardfactoren. Het RIVM concludeert dat de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 38 µg/L als veilige waarde kan worden beschouwd.

5 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht. Deze opinie van het RIVM betreft enkel de technisch-inhoudelijke evaluatie van de gezondheidkundige aspecten. Het voorstel is als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Het ministerie heeft de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde vastgesteld.

Referenties

- 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 (European Chemical Agency), 2018. CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling of 1,4-dioxane.
- ECHA (European Chemicals Agency), 2019. Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion on proposing harmonized classification and labelling at EU level of 1,4-dioxane. CLH-O-0000001412-96-264/F. Adopted 15 March 2019.
- ECHA (European Chemicals Agency), 2021. Member State Committee support document for identification of 1,4-dioxane as a substance of very high concern. Adopted 17 June 2021.
- ECHA (European Chemicals Agency), 2022. Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion on Scientific Evaluation of Occupational Exposure Limits for 1,4-dioxane. Adopted 18 March 2022.
- ECHA (European Chemicals Agency), 2023a. Registratiedossier 1,4-dioxane. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15842/7/9/1>. Geraadpleegd op 10-02-2023.
- ECHA (European Chemicals Agency), 2023b. Classification and Labelling 1,4-dioxane. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/76034>. Geraadpleegd op 10-2-2023.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 15 (1): 4658.
- Gezondheidsraad, 2010. Leidraad classificatie carcinogene stoffen. Den Haag, Nederland: publicatienr. A10/07. ISBN: 978-90-5549-812-3.
- Gezondheidsraad, 2015. Re-evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity; 1,4-dioxane. Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands. Report No. 2015/26, The Hague, November 13, 2015.
- Health Canada, 2021. "Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – 1,4-Dioxane"; Health Canada; Publication 200436; March 2021
- PubChem, 2022. Beschikbaar via <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31275>, geraadpleegd op 10-01-2023.
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), 1997. Ad-hoc advies; 1,4-dioxaan. Centrum voor stoffen en Risicobeoordeling. RIVM rapport 05484A00.
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), 2015. Update drinkwaterlimiet voor 1,4-dioxaan. RIVM archief PORS nr. 14344
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), 2022a. Ad-hoc advies; toetswaarden 1,4-dioxaan. RIVM Advies 15136A00.
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), 2022b. Indicatief MTR lucht voor 1,4-dioxaan. RIVM Advies 15104A00.
- US EPA (United States Environmental Protection Agency), 2013. Toxicological review of 1,4-dioxane (with inhalation update) (CAS no.

- 123-91-1) in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). United States Environmental Protection Agency, EPA/635/R-11/003F, Washington, D.C.
- 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.
- Wood (Wood E&IS GmbH), 2022. Derivation of the indicative Drinking Water Target Value for 1,4-dioxane. KLK Kolb Specialties BV. Project No.: 58235000NL. Report No. 58235000NL_R01-1, 13 July 2022.
- WHO, 2005. 1,4-Dioxane in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/ WSH/05.08/120).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
ECHA	European Chemicals Agency
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
MSC	Member State Committee (Comité lidstaten)
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL	No Observed Adverse Effect level
RAC	Risk Assessment Committee (Comité Risicobeoordeling)
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
RfD	Reference Dose
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht