



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Advies 16210A02 – indicatieve waterkwaliteitsnormen voor fenoltaleïne

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

Aanvrager	Rijkswaterstaat
Projectnummer RIVM	E/124039/01
Dossiercode	16210 (voorheen 15070)
Rapportnummer	2024-1058
Datum aanvraag	21-06-2021
Datum rapportage	15070A00: 29-10-2021 16210A00: 31-07-2024 16210A01: 24-10-2024 16210A02: 17-03-2026
Auteur(s)	Melvin Faber Els Smit Elise Hermans*
Toetsers (1), datum	Stan de Groot, 29-09-2021 Charles Bodar, 30-09-2021 Joke Herremans, 21-10-2021, 05-04-2024* Marja Pronk 21-10-2021, 13-03-2024* *afleiding i-MTR _{oraal}
Toetser (2), datum	Els Smit, 05-07-2024
Goedkeuring, datum	Maikel de Potter, 27-07-2024
Status van de normvoorstellen	15070A00: Getoetst volgens interne RIVM-procedure. 16210A00: Dit is een herziene versie van deeladvies 15070. Getoetst volgens interne RIVM-procedure en besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> (WK-nwl). Naar aanleiding van deze bespreking is een i-MTR _{oraal} afgeleid voor de stof, de conclusies van het rapport zijn niet veranderd. 16210A01: Getoetst volgens interne RIVM-procedure en tweemaal besproken in de WK-nwl. Naar aanleiding van de tweede bespreking zijn tekstuele wijzigingen doorgevoerd, de conclusies van het rapport zijn niet veranderd. 16210A02: In de 01-versie waren voor de i-MAC-MKN de veiligheidsfactoren uit de voorgaande versie van de handleiding gebruikt. Dit is in deze versie gecorrigeerd.

Inhoud

1	Inleiding	3
1.1	Gegevens aanvraag	3
1.2	Werkwijze	3
2	Fenolftaleïne	5
2.1	Identiteit en stofeigenschappen	5
2.2	Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater	6
2.3	Conclusies	6
3	Discussie en conclusies	7
4	Status van dit advies/disclaimer	7
	Referenties	8
	Bijlage 1. Afkortingen	10
	Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN Fenolftaleïne	11
	Bijlage 3. Afleiding i-MTR _{oraal} voor Fenolftaleïne	15

1 Inleiding

1.1 Gegevens aanvraag

Het RIVM heeft een aanvraag gekregen van Rijkswaterstaat voor indicatieve normen voor (zout) oppervlaktewater voor fenoltaleïne (CAS-nummer 77-09-8) in het kader van een vergunningprocedure.

Voor deze stof is een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm (i-JG-MKN_{zout}) en een indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zout oppervlaktewater (i-MAC-MKN_{zout, eco}) aangevraagd. Voor deze afleiding moeten ook i-MKN's voor zoet water worden afgeleid, deze zijn toegevoegd aan dit advies.

Dit advies is in 2021 opgesteld, maar door een te grote werkvoorraad pas eind 2023 besproken in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht*. Naar aanleiding van deze bespreking is een i-MTR_{oraal} afgeleid, deze vervangt de Threshold of Toxicological Concern (TTC) die eerder is gebruikt voor afleiding van de i-JG-MKN_{water, voedselketen}. Er is ook gecontroleerd of in de tussentijd nieuwe relevante ecotoxiciteitsgegevens beschikbaar zijn gekomen, dit is niet het geval. Er is in de tussentijd ook een nieuwe versie van de handleiding gepubliceerd (zie ook paragraaf 1.2). De i-JG-MKN is hierdoor niet veranderd, de i-MAC-MKN is aangepast.

Per 1 januari is de Omgevingswet in werking getreden. Daarmee zijn de namen van normen gewijzigd in 'Omgevingswaarden'. Op de website Risico's van Stoffen blijven we gemakshalve de term 'MKN' en 'norm' gebruiken. Omwille van de leesbaarheid spreken we ook in dit advies over 'MKN's' en 'normen'. De hier afgeleide i-MKN's zijn echter advieswaarden en hebben geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van waterkwaliteitsnormen (zie ook Hoofdstuk 4).

1.2 Werkwijze

1.2.1 Algemeen

De afleiding van de indicatieve risicogrenzen voor oppervlaktewater is beschreven in de vernieuwde online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieukwaliteitsnormen op de website Risico's van Stoffen¹. Deze handleiding is gebaseerd op de Europese en nationale werkwijze voor het afleiden van gedegen waterkwaliteitsnormen voor de Kaderrichtlijn water (KRW). Deze nieuwe handleiding is gepubliceerd tussen aanvraag en afronding van het advies. De werkwijze is grotendeels gelijk gebleven ten opzichte van de vorige handleiding (De Poorter et al., 2015). Er is wel een wijziging in de veiligheidsfactoren voor de i-MAC-MKN_{zoet, eco}, deze zijn in lijn gebracht met de huidige

¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

Europese KRW-guidance. Voor de afleiding van gezondheidkundige risicogrenzen ($i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$, zie onder 1.2.2) was de nieuwe handleiding nog in voorbereiding en is gebruik gemaakt van De Poorter et al. (2015).

Een overzicht met afkortingen gebruikt in deze rapportage is gegeven in Bijlage 1.

1.2.2 Voedselketeneffecten

Vanwege de stofeigenschappen van fenolftaleïne moeten effecten op de voedselketen worden meegenomen bij het afleiden van de $i\text{-JG-MKN}$. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ is de concentratie in water waarbij er geen gezondheidkundige effecten zijn te verwachten als gevolg van het eten van vis. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ wordt berekend met behulp van een gezondheidkundige risicogrens, het indicatieve humane Maximaal Toelaatbare Risiconiveau voor orale blootstelling ($i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$) en een bioconcentratiefactor (BCF). De BCF is een maat voor de opname van de stof uit water door vissen. Het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ geeft aan welke hoeveelheid van een stof mensen dagelijks mogen binnenkrijgen zonder dat ze schadelijke effecten op hun gezondheid ondervinden. In lijn met de herziene handleiding mag de voedselketenroute ten hoogste 20% bijdragen aan de totale inname (allocatiefactor 0,2). Verder wordt gerekend met een lichaamsgewicht van 70 kg en een dagelijkse vis- of schelpdierconsumptie van 115 gram. In formule:

$$i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}} = \frac{0,2 \times i\text{-MTR}_{\text{oraal}} \times 70}{0,115} \quad (1)$$

$$i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}} = \frac{i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}}}{\text{BCF}} \quad (2)$$

Voor fenolftaleïne dienen de effecten op de voedselketen worden meegenomen bij het afleiden van de $i\text{-JG-MKN}$ omdat de stof carcinogeen en mutageen is, en toxische effecten heeft op reproductie. Daarom is in het kader van dit advies ook een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ afgeleid.

1.2.3 Geraadpleegde bronnen

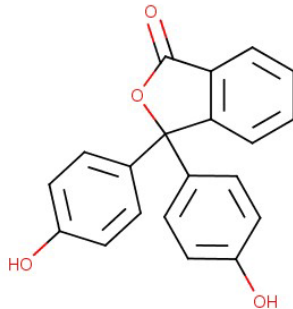
Voor dit advies zijn de standaard bronnen geraadpleegd, dat wil zeggen de REACH-registratiedossiers en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024).

2 Fenolftaleïne

2.1 Identiteit en stofeigenschappen

Het meest bekende gebruik van fenolftaleïne is als zuur-base indicator. In Tabel 2-1 en Tabel 2-2 zijn de identiteit en stofeigenschappen weergegeven. Verdere details staan in Bijlage 2.

Tabel 2-1. Identiteit en classificatie fenolftaleïne.

Stofnaam	Fenolftaleïne
IUPAC-naam	3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-benzofuran-1(3H)-one
Synoniemen	Phenolphthalein, 1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxyphenyl)
CAS-nummer	77-09-8
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidskundig)	Geharmoniseerde classificatie als: H350 Carc. 1B H341 Muta. 2 H361f Repr. 2 De classificaties van de stof triggeren de afleiding van de i-MKN _{water, voedselketen}
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Substance of very high concern (SVHC) en opgenomen op de kandidaatslijst voor autorisatie. Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₂₀ H ₁₄ O ₄
Smiles	<chem>Oc1ccc(cc1)C2(OC(=O)c3ccccc23)c4ccc(O)cc4</chem>
Structuur-formule	

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

Eigenschap	Waarde	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	318,3	ECHA (2011)
Versijningsvorm	Vaste stof	ECHA (2020)
Oplosbaarheid in water [g/L]	3,36*10 ⁻³	ECHA (2011)
Dampspanning [Pa]	0	ECHA (2020)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	-	ECHA (2020)

Eigenschap	Waarde	Referentie
Octanol/water partitiecoëfficiënt [log K _{ow}]	2,4	ECHA (2011)
Afbreekbaarheid	76% (Readily biodegradable)	ECHA (2020)
Log K _{oc} [L/kg]	2,526*	US EPA (2000-2012)
pK _a	9,7	ECHA (2011)

*De log K_{oc} voorspelling volgens de MCI methode is 5,161 en verschilt daarmee meerdere ordes van grootte met de voorspelling volgens de K_{ow} methode

Het programma Epi Suite (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 98,2% in water, 1,8% in sediment en 0% in lucht.

2.2 Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater

2.2.1 Voedselketenroute

Op basis van de geharmoniseerde classificaties als carcinogeen, mutageen en toxisch voor de reproductie moet de voedselketenroute worden meegenomen. Op basis van toxicologische gegevens is door RIVM een i-MTR_{oraal} afgeleid van 0,19 µg/kg lichaamsgewicht per dag (zie Bijlage 3). Met deze waarde en een BCF van 18,1 L/kg is een i-JG-MKN_{water, voedselketen} berekend van 1,3 µg/L.

2.2.2 Ecotoxiciteit

Voor het afleiden van de i-MKN_{eco} is gebruik gemaakt van het REACH-registratiedossier (ECHA, 2021) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024).

De acute dataset bevat één studie voor een kreeftachtige en twee studies voor algen. De chronische dataset bevat twee studies voor algen. De laagste waarde voor acute toxiciteit is een EC₅₀ van > 3,33 mg/L op basis van een 72-uurs studie met de algensoort *Desmodesmus subspicatus*. De laagste chronische NOEC komt uit dezelfde studie en is 0,74 mg/L. De i-JG-MKN_{zoet, eco} wordt afgeleid met een factor 5000 op de EC₅₀ en is 0,66 µg/L. De i-JG-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,066 µg/L (66 ng/L). Beide waarden zijn lager dan de i-JG-MKN_{water, voedselketen}.

De i-MAC-MKN_{zoet, eco} wordt bepaald aan de hand van de laagste acute L(E)C₅₀ en een veiligheidsfactor. Met de LC₅₀ van 3,33 mg/L en een veiligheidsfactor van 500 levert dit een i-MAC-MKN_{zoet, eco} van 0,0066 mg/L, oftewel 6,6 µg/L. De i-MAC-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,66 µg/L.

2.2.3 Conclusies i-MKN water

Directe ecotoxiciteit is de bepalende route. De i-JG-MKN_{zoet} is 0,66 µg/L, de i-JG-MKN_{zout} is 0,066 µg/L (66 ng/L). De i-MAC-MKN_{zoet, eco} is 6,6 µg/L, de i-MAC-MKN_{zout, eco} is 0,66 µg/L.

3 Discussie en conclusies

In dit advies worden indicatieve waterkwaliteitsnormen voorgesteld voor fenolftaleïne. Tabel 3-1 geeft een samenvatting van de voorgestelde waarden voor zoet- en zoutwater. Omdat fenolftaleïne niet sterk adsorbeert aan zwevende stof, gelden deze voor zowel opgeloste concentraties als voor totaalconcentraties (zonder filtratie).

Fenolftaleïne is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). De Nederlandse overheid streeft er naar ZZS uit de leefomgeving te weren. Daarom geldt voor deze stoffen een minimalisatieverplichting.

Tabel 3-1. Overzicht van voorgestelde indicatieve waterkwaliteitsnormen voor fenolftaleïne. Alle waarden zijn afgerond op twee significante cijfers en gelden voor zowel de opgeloste concentratie als de totaalconcentratie.

Stof	zoetwater [$\mu\text{g/L}$]		zoutwater [$\mu\text{g/L}$]	
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN	i-JG-MKN	i-MAC-MKN
Fenolftaleïne	0,66	6,6	0,066	0,66

4 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag.

Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl). Het voorstel wordt als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Het ministerie kan het RIVM-advies gebruiken om indicatieve waterkwaliteitsnormen vast te stellen. Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

Referenties

- Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows (computer programma). Versie 1.5. Claremont, USA, Biobyte Corp.
- De Poorter L, van Herwijnen R, Janssen P, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM Rapport 2015-0057.
- Dunnick, J. K., & Hailey, J. R. 1996. Phenolphthalein exposure causes multiple carcinogenic effects in experimental model systems. *Cancer research*, 56(21), 4922-4926.
- ECHA. 2011. Support document for identification of phenolphthalein as a substance of very high concern because of its CMR properties. CAS: 77-09-8. EC: 201-004-7.
- ECHA. 2020. Registratiedossier phenolphthalein. Eerste publicatie 3 Maart 2011. Laatste wijziging 01 December 2020. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/2203>. Geraadpleegd: 19 Juli, 2021.
- EMA. 1997. Position paper on the genotoxic and carcinogenic potential of phenolphthalein. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Human Medicines Evaluation Unit, Committee for proprietary medicinal Products (CPMP). London, 17 December 1997. CPMP/818/97.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, & International Agency for Research on Cancer. 2000. Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents (Vol. 76). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals.
- NTP. 1996. National Toxicology Program, Toxicology and carcinogenesis studies of phenolphthalein in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed Studies). NTP Technical Report No. 465.
- NTP. 2016. National Toxicology Program, 14th Report on Carcinogens, Phenolphthalein. <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/phenolphthalein.pdf>
- NVWA. 2021. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, Farmacologisch actieve stoffen in voedingssupplementen. Utrecht, 9 november 2021. TRCVWA/2021/5480
- PubChem. 2024. Phenolphthalein | C20H14O4 | CID 4764 - PubChem (nih.gov) Geraadpleegd op 13-03-2024.
- Reeuwijk NM. 2014. Contaminants in food supplements and associated health risks. PhD thesis, Wageningen University, Wageningen, NL. ISBN 978-94-6173-943-8.
- RIVM. 2001. Factsheets for the (eco)toxicological risk assessment strategy of the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM) – Chapter 3: Pheochromocytomas. RIVM report 601516 007
- RIVM. 2018. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu en RIKILT, Front Office Voedsel- en Productveiligheid. Risicobeoordeling van afslankmiddelen. V/090130.
- US EPA. 2000-2012. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency.

Protection Agency, Washington, DC, USA. (computer
programma). Versie 4.11.

US EPA. 2024. ECOTOX Knowledgebase.

<https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>. Geraadpleegd: 12-25
Juli 2021 en 4 Januari 2024,

Bijlage 1. Afkortingen

Normtypen

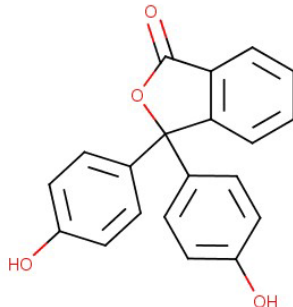
i-JG-MKN _{water, voedselketen}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor water op basis van effecten in de voedselketen
i-JG-MKN _{zoet}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater
i-JG-MKN _{zout}	
i-JG-MKN _{zoet, eco}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater op basis van ecotoxiciteit
i-JG-MKN _{zout, eco}	
i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van acute ecotoxiciteitsgegevens
i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van chronische ecotoxiciteitsgegevens
i-MAC-MKN _{zoet, eco}	indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet / zout oppervlaktewater (altijd gebaseerd op ecotoxiciteit)
i-MAC-MKN _{zout, eco}	

Overige afkortingen

AF	assessment factor
BCF	bioconcentratiefactor
DT ₅₀	Halfwaardetijd
EC ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt
E _r C ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt op groeisnelheid (r)
LC ₅₀	concentratie die 50% sterfte veroorzaakt
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
Log K _{oc}	log van de verdelingscoëfficiënt tussen water en organisch
Log K _{ow}	koolstof log van de verdelingscoëfficiënt tussen water en octanol
KRW	Kaderrichtlijn Water
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
MW	molecuulgewicht
NOEC	No Observed Effect Concentration
pK _a	dissociatieconstante
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SVHC	Substance of Very High Concern
TTC	Toxicological Treshold of Concern
US EPA	United States Environmental Protection Agency
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN Fenolftaleïne

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	Fenolftaleïne
IUPAC-naam	3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-benzofuran-1(3H)-one
Synoniemen	Phenolphthalein, 1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxyphenyl)
CAS-nummer	77-09-8
Stofgroep volgens EPIWin	Esters, fenolen
Bekend gebruik	Zuur-base indicator
Classificatie/ trigger voedselketen	Geharmoniseerd geclassificeerd als: H350 Carc. 1B H341 Muta. 2 H361f Repr. 2 De classificaties van de stof triggeren de afleiding van MKN _{water, voedselketen}
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Substance of very high concern (SVHC) en opgenomen op de kandidaatslijst voor autorisatie. Opgenomen op de ZZS-lijst
Molecuulformule	C ₂₀ H ₁₄ O ₄
Smiles	<chem>Oc1ccc(cc1)C2(OC(=O)c3ccccc23)c4ccc(O)cc4</chem>
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Molecuulgewicht [g/mol]	318,3		ECHA (2011)
Verschijningsvorm	Vaste stof	Bij 20°C en 1013 hPa	ECHA (2020)
Smeltpunt [°C]	263,7		ECHA (2020)
Kookpunt [°C]	>450	Bij 1013 hPa	ECHA (2011)
Oplosbaarheid in water [g/L]	3,36*10 ⁻³	Bij 20°C en pH 5,8-6,1	ECHA (2011)
Log K _{ow}	0,9	HPLC methode; 25°C en pH 6,6	ECHA (2020)
	2,58	Schatting op basis van fragmenten	(Biobyte, 2006)

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
	2,41	Experimentele waarde	ECHA (2011)
Dampspanning [Pa]	0	Bij 20-50°C	ECHA (2020)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	-		ECHA (2020)
pK _a	9,7	Bij 25°C	ECHA (2011)

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Afbreekbaarheid	Readily biodegradable	76% na 28d o.b.v. OECD TG 301 F. Stof haalde 10-dagen criterium niet.	ECHA (2020)
DT50 hydrolyse	-		
DT50 water/sediment	-		
Log K _{oc} [L/kg]	2,526	Geschat met experimentele log K _{ow} van 2,41	(US EPA, 2000-2012)
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	18,1	Geschat met experimentele log K _{ow} 2,41	(US EPA, 2000-2012)

4. TOXICITEIT

4.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-MTR_{oraal}

Resultaten	Referentie
i-MTR _{oraal} = 0,19 µg/kg lichaamsgewicht per dag	Zie Bijlage 3

4.1 Ecotoxiciteit

ACUUT					
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	ErC50	>3,33		ECHA (2020)
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48h	ErC50	>219		US EPA (2024)
Kreeftachtigen					
<i>Daphnia magna</i>	48h	EC50	6,72		US EPA (2024)

CHRONISCH					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	ErC10	0,74		ECHA (2020)
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48h	ErC10	7,8		US EPA (2024)

5. Afleiding i-risicogrenzen

i-JG-MKN_{zoet}

i-JG-MKN_{water, voedselketen}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	Afleiding van de i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt getriggerd	
2	i-JG-MKN _{humaan, voedsel} =	$0,19 \times 70 \times 0,2 / 0,115 = 23.1 \mu\text{g/kg voedsel}$
3	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 1,3 $\mu\text{g/L}$	i-JG-MKN _{humaan, voedsel} / BCF = $23.1 / 18,1 = 1,3 \mu\text{g/L}$
4	De i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt gebruikt voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} en i-JG-MKN _{zout}	

Stap	Vraag / statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	acute en chronische data	i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut} = $L(E)C_{50, \min} / AF = 3,33 \text{ mg/L} / 5000 = 0,666 \mu\text{g/L}$ i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch} = $NOEC_{\min} / AF = 0,74 \text{ mg/L} / 1000 = 0,74 \mu\text{g/L}$
5	data voor gehele acute en/of chronische basisset?	Nee → 7
6	NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis en NOEC beschikbaar voor soort met $L(E)C_{50, \min}$	N.v.t.
7	Is NOEC _{min} voor dezelfde soort als $L(E)C_{50, \min}$?	Nee → i-JG-MKN _{zoet, eco} = laagste van i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut} en i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch}
8	i-JG-MKN _{zoet, eco} = 0,666 $\mu\text{g/L}$	

selectie i-JG-MKN_{zoet}

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 1,3 µg/L	
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 0,666 µg/L	
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zoet} : 0,666 µg/L	
i-JG-MKN_{zoet} = 0,66 µg/L	Naar beneden afgerond

i-JG-MKN_{zout}

selectie i-JG-MKN_{zout}

	Opmerking
i-JG-MKN _{voedselketen, water} = 1,3 µg/L	
i-JG-MKN _{zout, eco} = 0,066 µg/L	i-JG-MKN _{zout, eco} = i-JG-MKN _{zoet, eco} /10 = 0,66/10 = 0,066 µg/L
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zout} : 0,066 µg/L	
i-JG-MKN_{zout} = 0,066 µg/L	

i-MAC-MKN_{zoet, eco}

Stap	Vraag / statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 6,6 µg/L	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = LC _{50,min} / AF = 3,33/500 = 6,6 µg/L

i-MAC-MKN_{zout, eco}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 6,6 µg/L i-MAC-MKN_{zout, eco} = 0,66 µg/L	i-MAC-MKN _{zout, eco} = i-MAC-MKN _{zoet, eco} /10 = 6,6/10 = 0,66 µg/L

Bijlage 3. Afleiding i-MTR_{oraal} voor Fenolftaleïne

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

Voor fenolftaleïne is geen toxicologische norm afgeleid door het RIVM of andere erkende instanties. In 1997 heeft het European Medicines Agency (EMA) op basis van studies van het US National Toxicology Program (NTP) met de stof (NTP, 1996) geconcludeerd dat fenolftaleïne genotoxisch en carcinogeen is in dierproeven, in het bijzonder in studies met muizen². Omdat de effecten in muizen werden gezien bij veel hogere doseringen dan normaal gangbaar als therapeutische dosering voor de mens, en het onduidelijk was of er een drempel is voor deze effecten, kon EMA de relevantie voor de mens niet vaststellen (EMA, 1997). In 2000 heeft ook het International Agency for Research on Cancer (IARC) geconcludeerd dat fenolftaleïne mogelijk kankerverwekkend is in mensen (categorie 2B), op basis van voldoende bewijs in proefdieren, maar onvoldoende bewijs in mensen (IARC, 2000). Fenolftaleïne heeft onder de CLP Verordening (EU) 1272/2008 een geharmoniseerde classificatie als mutageen categorie 2, carcinogeen categorie 1B en reproductietoxiciteit categorie 2 voor fertiliteit.

Relevante toxicologische informatie

Kinetiek

De absorptie van fenolftaleïne in mensen is ongeveer 15% van een orale dosis (NTP, 1996; IARC, 2000). Studies met honden en muizen laten zien dat de stof zich evenredig over het lichaam verspreid. Afhankelijk van de dosis wordt het of volledig als de geconjugeerde vorm uitgescheiden (30 tot 60 mg) of als een mix van de geconjugeerde vorm en de vrije vorm van fenolftaleïne (300 mg) (NTP, 1996; IARC, 2000). De geïdentificeerde metabolieten zijn fenolftaleïne glucuronide, fenolftaleïne sulfaat en fenolftaleïne hydroxide. Een deel van de geconjugeerde vorm wordt uitgescheiden via het gal en via de enterohepatische cyclus wordt zo de duur van het laxerende effect verlengd.

Herhaalde blootstelling

In 14-dagen studies met F344 ratten en B6C3F₁ muizen werden geen effecten van fenolftaleïne gerapporteerd tot en met de hoogst geteste dosering van 100 000 mg/kg voer (NTP, 1996).

In een 13-weken studie met F344 ratten blootgesteld aan fenolftaleïne concentraties van 0, 3000, 6000, 12 000, 25 000 of 50 000 mg/kg voer (overeenkomend met ongeveer 0, 200, 400, 800, 1600 of 3500 mg/kg lichaamsgewicht per dag in mannetjes en 0, 200, 400, 800, 1700 of 3600 mg/kg lichaamsgewicht per dag in vrouwtjes) werd in de hoogste twee doseringsgroepen een toename in levergewicht in mannetjes en vrouwtjes en een afname in lichaamsgewicht(stoename) in vrouwtjes gezien, maar geen histopathologische veranderingen (NTP, 1996). In

² EMA vond de rat studie niet goed interpreteerbaar omdat de maximaal tolereerbare dosis overschreden zou zijn, gezien de afname in lichaamsgewicht bij alle doseringen en de te lage overleving in mannelijke ratten. NTP en IARC reppen hier niet over, al benoemt IARC wel dat in de rat studie hoge doseringen werden gebruikt.

een 13-weken studie met B6C3F₁ muizen met blootstelling aan dezelfde concentraties fenolftaleïne in voer (overeenkomend met ongeveer 500, 1000, 2000, 4100 of 9000 mg/kg lichaamsgewicht per dag in mannetjes en 600, 1200, 2400, 5000 of 10 500 mg/kg lichaamsgewicht per dag in vrouwtjes) werd geen effect op het lichaamsgewicht waargenomen. Wel was er een afname in testis gewicht vanaf 3000 mg/kg, was het percentage abnormaal sperma toegenomen vanaf 12 000 mg/kg en de spermaconcentratie afgenomen bij 12 000 en 50 000 mg/kg, en waren er morfologische veranderingen in de zaadbuisjes (NTP, 1996). Ook werd er een toename in hypoplasie in het beenmerg van mannetjes en vrouwtjes muizen waargenomen vanaf 12 000 mg/kg en was er een toename in hematopoëse in de milt van mannetjes bij 25 000 en 50 000 mg/kg (NTP, 1996).

In de 2-jaar studies met F344 ratten en B6C3F₁ muizen met blootstellingen aan fenolftaleïne concentraties in voer tot respectievelijk 50 000 en 12 000 mg/kg (zie sectie over carcinogeniteit) werden er naast tumoren ook systemische effecten gerapporteerd. In alle groepen van de blootgestelde ratten was het lichaamsgewicht t.o.v. de controles afgenomen (met 16-21% voor mannetjes en 14-15% voor vrouwtjes), en was de overleving in mannetjes aan de lage kant (42% in de controles en 30%, 30% en 26% in respectievelijk de lage, middel en hoge dosis groep). Tevens werd in alle doseringsgroepen een toename in focale hyperplasie in bijniermerg gezien, alsook een toename in incidentie en/of ernst van nefropathie (NTP, 1996). In de blootgestelde muizen was de overleving van vrouwtjes in de hoge dosis groep ook iets afgenomen. Bij alle doseringsgroepen werd een effect op de testis (degeneratie van het kiemachtig epitheel) en het ovarium (hyperplasie) gerapporteerd. Daarnaast werden net als in de 13-weken studie effecten op het beenmerg en de milt gezien (NTP, 1996).

Mutageniteit

In vitro test fenolftaleïne zowel positief als negatief voor mutageniteit. De AMES test voor genmutaties in bacteriën is negatief, in Chinese hamster ovariumcellen test fenolftaleïne negatief voor zusterchromatide-uitwisseling met en zonder metabole activering en negatief voor chromosomale afwijkingen zonder metabole activering en positief met metabole activering. In de embryo cellen van de Syrische hamster test fenolftaleïne negatief voor genmutatie, zusterchromatide-uitwisseling, micronucleus formatie, aneuploidie en covalente binding aan DNA. In dit celsysteem test fenolftaleïne positief voor genmutatie van de *Hprt* locus, chromosomale afwijkingen en celtransformaties. Ook testte fenolftaleïne positief voor micronucleus formatie in MCL-5 humane lymfoblastoïde cellen (IARC, 2000).

De uitgevoerde *in vivo* testen met fenolftaleïne zijn allen positief. Zo test fenolftaleïne positief voor micronucleus formatie in perifere bloederytrocyten van B6C3F₁, Swiss CD-1 en transgene TSG-*p53* muizen (NTP, 1996; IARC, 2000).

Carcinogeniteit

Fenolftaleïne is carcinogeen categorie 2 volgens de geharmoniseerde classificatie (CLP-wetgeving) en staat ook op de SZW-lijst van

kankerverwekkende stoffen. Epidemiologisch onderzoek onder gebruikers van laxeermiddelen op basis van fenolftaleïne laten geen consistente associatie met darmkanker of adenomateuze colorectale poliepen zien (NTP, 1996; IARC, 2000). IARC geeft hierbij wel aan dat de interpretatie van de resultaten lastig is vanwege mogelijke confounders.

In studies met proefdieren is fenolftaleïne een 'multisite/multispecies' carcinogeen gebleken (Dunnick en Hailey, 1996). In NTP studies werden F344 ratten en B6C3F₁ muizen gedurende 2 jaar via het voer blootgesteld aan fenolftaleïne. In ratten bedroeg de concentratie fenolftaleïne in voer 12 000, 25 000 en 50 000 mg/kg (ongeveer 500, 1000 of 2000 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor mannetjes en 500, 1000 of 2500 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor vrouwtjes), in muizen 3000, 6000 of 12 000 mg/kg (ongeveer 300, 600 of 1200 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor mannetjes en 400, 800 of 1500 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor vrouwtjes). In deze studies werd een verhoogde incidentie van verschillende tumoren gevonden (zie figuur 1, figuur 2 en figuur 3). In ratten betreft het goedaardige niertumoren (in mannetjes) en goedaardige phaeochromocytoma's in bijniermerg (in mannetjes en vrouwtjes). In muizen gaat het om histiocytische sarcoma's en lymfoma's (in mannetjes en vrouwtjes) en goedaardige ovarium tumoren (vrouwtjes) (NTP, 1996).

Daarnaast worden door IARC nog een studie en een abstract van een studie met *p53*^{+/-} muizen beschreven (IARC, 2000). Deze missen een allel van het *p53* tumor suppressor gen. Ook bij deze muizen werd een toename in lymfoma's gezien bij doseringen vanaf 174 mg/kg lichaamsgewicht per dag bij een blootstellingsduur van 26 weken.

Sex	Dose (mg/kg diet)	No. examined	Numbers of animals with lesions		
			Hyperplasia	Phaeochromocytoma	
				Benign ^a	Benign and malignant ^b
Male	0	50	13	17	18
	12 500	50	22*	34**	35**
	25 000	50	18	34**	35**
	50 000	50	23*	34**	35**
Female	0	50	10	3	3
	12 500	50	18	11*	12*
	25 000	50	15	9	10*
	50 000	50	11	2	2

From Dunnick & Hailey (1996); National Toxicology Program (1996); **p* < 0.05;

** *p* < 0.01, logistic regression

^a Historical range: males, 10–63% (mean, 31%); females, 0–8% (mean, 4%)

^b Historical range: females, 2–12%; mean, 5%

Figuur 1 Kopie van tabel met incidenties van laesies in bijniermerg van Fischer 344 ratten blootgesteld aan fenolftaleïne (uit IARC, 2000). *Opmerking: de laagst geteste concentratie is 12 000 mg/kg, niet 12 500 mg/kg.*

Sex	Dose (mg/kg diet)	No. examined	Numbers of animals with lesions					
			Histiocytic sarcoma ^a	Atypical thymic aplasia	Lymphoma of thymic origin ^b	Malignant lymphoma ^c	Ovarian hyperplasia	Benign sex cord/stromal tumour
Male	0	50	1	0	0	6		
	3000	50	3	3	4	8		
	6000	50	11**	7**	7**	12		
	12 000	49	12**	7**	2	8		
Female	0	50	0	0	1	15	4	0
	3000	50	2	7**	9**	28**	11 ^{sd}	7**
	6000	50	7**	6**	10**	33**	10	6*
	12 000	50	7**	5**	7*	25*	17**	5*

From Dunnick & Hailey (1996); National Toxicology Program (1996); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, logistic regression

^a Historical range: males, 0–2%; females, 0–4%

^b Includes lymphomas of 'primary' or 'probable' thymic origin

^c Includes all lymphomas

^d 49 animals examined

Figuur 2 Kopie van tabel met incidenties van laesies in B6C3F₁ muizen blootgesteld aan fenolftaleïne (uit IARC, 2000).

Numbers of animals	Dose (mg/kg diet)			
	0	12 500	25 000	50 000
Examined	50	50	50	50
<i>Original sections</i>				
With hyperplasia	0	6**	7**	2
With adenoma	0	4	2	6*
With carcinoma	0	1	1	2
With adenoma and carcinoma ^a	0	5*	3	7**
<i>Step sections</i>				
With hyperplasia	3	23**	29**	27**
With adenoma	1	7*	15**	11**
With carcinoma	0	0	1	0
With adenoma and carcinoma ^a	1	7*	15**	11**
<i>Combined (original and step sections)</i>				
With hyperplasia	3	25**	29**	27**
With adenoma	1	10**	15**	15**
With carcinoma	0	1	2	2
With adenoma and carcinoma ^a	1	10**	16**	16**

From Dunnick & Hailey (1996); National Toxicology Program (1996); * $p < 0.05$;

** $p < 0.01$, logistic regression test

^a Historical range, 0–6% (mean, 0.9%)

Figuur 3 Kopie van tabel met incidenties van laesies in de nier van Fischer 344 ratten blootgesteld aan fenolftaleïne (uit IARC, 2000). *Opmerking: de laagst geteste concentratie is 12 000 mg/kg, niet 12 500 mg/kg.*

Reproductie en ontwikkelingstoxiciteit

Fenolftaleïne is reprotoxisch categorie 2 volgens de geharmoniseerde classificatie (CLP-wetgeving) en staat ook op de SZW-lijst voor dit eindpunt. In orale 13-weeken studies (zie sectie 3.2.2) werden geen effecten op de voortplantingsorganen en oestrus cyclus gezien van vrouwelijke B6C3F₁ muizen en mannelijke en vrouwelijke Fischer 344 ratten. In de mannelijke B6C3F₁ muizen werden effecten op de testis (op gewicht en op zaadbuisjes) en spermaparameters gerapporteerd (NTP, 1996). Gezien deze effecten, en gezien aanwijzingen voor een zwak estrogene activiteit van fenolftaleïne (NTP, 1996; IARC, 2000), is

de mogelijke reproductietoxiciteit van fenolftaleïne verder onderzocht in een 'continuous breeding' studie met cross-over paring in Swiss-1 muizen. In deze studie werd fenolftaleïne via het voer toegediend in concentraties van 0, 1000, 7000 of 30 000 mg/kg (overeenkomend met 0,15, 1 of 4,5 g/kg lichaamsgewicht per dag). Dit resulteerde in de hoogste twee dosisgroepen in significante effecten op de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit. Zo werd bijvoorbeeld testiculaire degeneratie gezien, werden er minder nesten gevormd, met minder pups per nest, en was er bij de hoge dosis een hoge neonatale pupsterfte (NTP, 1996).

Er zijn geen ontwikkelingstoxiciteitsstudies met fenolftaleïne beschikbaar.

Evaluatie

In afwezigheid van een bestaande (indicatieve) humane limietwaarde ((i)-HL) voor fenolftaleïne, wordt deze nu afgeleid volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015). Uit de beschikbare toxiciteitsstudies blijkt dat de stof mutageen, kankerverwekkend en reproductietoxisch is. Aangezien een genotoxisch werkingsmechanisme niet uitgesloten kan worden voor de kankerverwekkendheid, wordt fenolftaleïne vooralsnog beschouwd als een genotoxisch carcinogeen. Daarvoor is een kankerrisicobenadering op basis van lineaire extrapolatie het meest aangewezen. Met de kankerrisicobenadering wordt de laagste tumorigene dosis middels lineaire extrapolatie omgerekend naar een i-HL_{kanker,oraal}.

Volgens de methodiek (schema 1) dient de uitkomst van de kankerrisicobenadering (rechterzijde schema) vergeleken te worden met de uitkomst van de limietwaarde-berekening voor het meest kritische drempel-effect (linkerzijde). Op basis van de beschikbare studie blijkt testiculaire degeneratie het meest kritische effect te zijn, met een LOAEL van 300 mg/kg lichaamsgewicht per dag in de 2-jaar muizen studie. Deze LOAEL mag volgens de handleiding echter niet gebruikt worden voor de afleiding van een i-HL, gezien de ernst van het effect bij de LOAEL. Resteert voor de linkerzijde een verkenning of de TTC toepasbaar is, maar dat is in geval van fenolftaleïne niet nodig omdat de beschikbare gegevens een kankerrisicobenadering toelaten. Daarvoor zijn meerdere opties doorgerekend (zie bijlage 3), omdat fenolftaleïne een 'multisite/multispecies' carcinogeen is gebleken in de NTP studies. Deze resulteren in een i-HL_{kanker,oraal} van 0,19 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor oppervlaktewater, op basis van kankerrisico van 1×10^6 bij levenslange blootstelling. Deze i-HL kan worden overgenomen als i-MTR_{oraal} voor fenolftaleïne.

Opgemerkt wordt dat ten behoeve van een risicobeoordeling in een proefschrift een BMDL₁₀ van 85 mg/kg lichaamsgewicht per dag is afgeleid, op basis van de incidentie van histiocytische sarcoma's in de mannelijk muis in de NTP studie (Reeuwijk, 2014). Deze BMDL₁₀ is niet gebruikt voor de huidige evaluatie, omdat de BMD-analyse summier is beschreven (zo is bijvoorbeeld niet duidelijk waarom voor dit tumortype in mannetjes is gekozen, en of ook andere tumoren zijn doorgerekend), een software versie is gebruikt (BMDS EPA 2.4) die inmiddels verouderd is, en onduidelijk is of de BMD-analyse gepeer-reviewed is.

