



## Advies 16357A01 - Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor Piperonal

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

Tabel 1. Rapportagegegevens

Projectnummer RIVM	M/270101/24/DR en M/270101/25/DR
Dossiercode	16357
Rapportnummer	2025-1085
Datum rapportage	A00: 11-11-2025 A01: 12-01-2026
Auteur(s)	Tim Verbruggen
Toetsers, datum	Gerlienke Schuur, 14-10-2025
Goedkeuring, datum	Martine Bakker, 06-11-2025
Versie en status RIVM-advies	A01: Dit advies vervangt versie A00 van 11-11-2025. Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen naar aanleiding van bespreking in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> , de conclusie is niet veranderd.

### Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze .....	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Toepassing van de stof.....	2
3.2	Kenmerken van de stof .....	2
4	Toxicologische informatie.....	4
4.1	Beoordelingen door RIVM en andere instanties .....	4
4.2	Toxicologisch profiel .....	5
4.3	Evaluatie.....	7
5	Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde .....	9
6	Conclusies .....	9
7	Status van dit advies/disclaimer .....	9
	Referenties .....	10
	Bijlage 1. Afkortingen .....	12
	Bijlage 2. Rapportageformulier Piperonal .....	13

## 1 Inleiding

Binnen het project Bescherming drinkwater en -bronnen, onderdeel Chemische stoffen bij drugsdumpingen en drinkwaterrichtwaarden (M/270101/25/DR) leidt het RIVM in opdracht van het ministerie van IenW indicatieve drinkwaterrichtwaarden af van synthetische drugsgelateerde stoffen gevonden bij drugsdumpingen. In onderliggend advies is de drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor piperonal (CAS 120-57-0).

De hier afgeleide indicatieve 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 7).

## 2 Werkwijze

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is een gezondheidskundig onderbouwde veilige risicogrens voor een stof in drinkwater. Deel 5 van de online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieurisicogrenzen op de website Risico's van Stoffen<sup>1</sup> beschrijft de methodiek van afleiding van deze indicatieve risicogrens (RIVM, 2025). De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd op de indicatieve gezondheidskundige grenswaarde voor orale inname (i-MTR<sub>oraal</sub>). Deel 3 van de online handleiding Indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van stoffen<sup>2</sup> beschrijft de methodiek voor het afleiden van MTR's, zoals het i-MTR<sub>oraal</sub> (RIVM, 2024). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemde handleidingen.

## 3 Informatie over de stof

### 3.1 Toepassing van de stof

Piperonal is een organische verbinding met een zoete geur. Geregistreerde toepassingen van piperonal voor consumenten en/of professionals zijn was- en reinigingsmiddelen, luchtverfrissers, polijstmiddelen en wassen, biociden, cosmetica en persoonlijke verzorgingsproducten, parfums en geurstoffen en laboratoriumchemicaliën (ECHA, 2021).

### 3.2 Kenmerken van de stof

In de tabellen 2 en 3 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2021) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris op de ECHA website (geraadpleegd op 24-07-2024). De informatie over

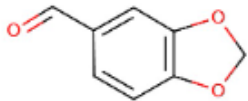
---

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

<sup>2</sup> <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

fysisch-chemische eigenschappen en milieugedrag is aangevuld met schattingen van het model EPI Suite (US EPA, 2000-2012).

Tabel 2. Identiteit en status

Stofnaam	Piperonal
IUPAC-naam	1,3-benzodioxole-5-carbaldehyde
Synoniemen	Heliotropine
CAS-nummer	120-57-0
Geharmoniseerde classificatie <sup>3</sup>	Geen <sup>4</sup>
Zelfclassificatie in C&L inventaris <sup>5</sup>	Skin Irrit. 2 (H315) Eye Irrit. 2 (H319) Skin Sens. 1 (H317) Skin Sens. 1B (H317) Acute Tox. 1 (H310) Acute Tox. 4 (H312) STOT SE 3 (H335, respiratory system) Repr. 2 (H361(fd))
(potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof <sup>6</sup>	pZZS vanwege ROI CLH
Molecuulformule	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>
SMILES	C1OC2=C(O1)C=C(C=C2)C=O
Structuurformule	

Tabel 3. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2021), aangevuld met EPI Suite (US EPA, 2000-2012)

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	150,13		ECHA, 2021
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1400	Bij 20 °C	ECHA, 2021
Dampspanning [Pa]	2	Bij 20 °C	ECHA, 2021
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	0,002	Bij 25 °C	US EPA, 2000-2012
octanol/water partiticoëfficiënt [log K <sub>ow</sub> ]	ca. 1,2	Bij 35 °C	ECHA, 2021

<sup>3</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

<sup>4</sup> Voor deze stof is een opinie van het Comité risicobeoordeling (RAC; Committee for risk assessment) gepubliceerd met een advies voor een classificatie als Repr. 1 B (H360FD) (RAC, 2024). Deze voorgestelde classificatie is nog niet in de CLP-wetgeving opgenomen.

<sup>5</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

<sup>6</sup> 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/>

## 4 Toxicologische informatie

### 4.1 Beoordelingen door RIVM en andere instanties

In tabel 4 staan de beschikbare drinkwaterrichtwaarden en gezondheidkundige grenswaarden van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties. Onder de tabel staat een korte samenvatting van de beschikbare evaluaties.

Tabel 4 Beschikbare drinkwaterrichtwaarden en gezondheidkundige grenswaarden van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
JECFA (1967, 1968)	ADI: 0 - 2,5 mg/kg lg/dag	Gebaseerd op een NOEL van 250 mg/kg lg/dag (hoogst geteste dosering in een 2-jaar rattenstudie) De toegepaste AF's zijn niet gespecificeerd
JECFA (2002ab)	ADI: 0 - 2,5 mg/kg lg/dag	Handhaving van eerder vastgestelde ADI van JECFA (1967, 1968)  Daarnaast wordt de onderliggende NOEL van 250 mg/kg lg/dag gebruikt als point of departure (PoD) voor de veiligheidsbeoordeling (i.e. berekenen van de marge tussen PoD en geschatte humane inname)
EFSA (2008)	Leiden geen gezondheidkundige grenswaarde af; handhaven JECFA's NOAEL van 250 mg/kg lg/dag	Overgenomen van de door JECFA afgeleide NOAEL <sup>7</sup> en de berekening van de marge met de geschatte humane inname in JECFA (2002b)

#### 4.1.1 Samenvatting van beschikbare drinkwaterrichtwaarden en gezondheidkundige grenswaarden

JECFA (1967, 1968) heeft voor piperonal een ADI afgeleid van 0 - 2,5 mg/kg lg/dag. Deze ADI is gebaseerd op een "No Observed Effect level" (NOEL) van 250 mg/kg lg/dag (rat, 2 jaar, hoogst geteste dosering zonder specifieke nadelige effecten). De toegepaste AF's zijn niet gespecificeerd. Deze ADI is in 2002 gehandhaafd (JECFA, 2002ab),

<sup>7</sup> In JECFA (2002ab) wordt het een NOEL genoemd, in EFSA (2008) wordt het een NOAEL genoemd. Het betreft beide de hoogst geteste concentratie van 250 mg/kg lg/dag.

waarbij aanvullend nog de onderliggende NOEL van 250 mg/kg lg/dag gebruikt als point of departure (PoD) voor hun veiligheidsbeoordeling (i.e. berekenen van de marge tussen PoD en geschatte humane inname).

EFSA (2008) heeft de door JECFA (2002b) afgeleide NOAEL en de berekening van de marge met de geschatte humane inname overgenomen.

#### 4.1.2 *Nieuwe, relevante studies*

Sinds 2008 zijn twee nieuwe studies uitgevoerd. Deze zijn samengevat bij paragraaf 4.2 Toxicologisch profiel.

#### 4.1.3 *Genotoxiciteit*

JECFA (2002a) stelt dat piperonal geen mutagene activiteit in bacteriën of cellulaire systemen heeft. Gemengde resultaten werden verkregen in een test voor DNA-herstel in bacteriën en in testen voor clastogeniciteit in geïsoleerde zoogdiercellen. De uitgevoerde *in vivo* test met muizen was negatief. Daarom wordt gesteld dat piperonal niet genotoxisch is. EFSA (2008) heeft het oordeel van JECFA (2002a) overgenomen. Het RIVM is het met deze conclusie eens.

Sinds 2008 zijn geen nieuwe mutageniteitsstudies uitgevoerd.

#### 4.1.4 *Conclusie over de bruikbaarheid van bestaande gezondheidskundige grenswaarden*

Er is een ADI afgeleid van 2,5 mg/kg lg per dag door JECFA (1967, 1968). Deze is gebaseerd op een studie uitgevoerd door Bar & Griepentrog in 1967 met een NOEL van 250 mg/kg lg per dag (rat, 2 jaar, hoogst geteste dosering zonder specifieke nadelige effecten). In JECFA (2002ab) wordt de eerder vastgestelde ADI van 2,5 mg/kg lg per dag weer bevestigd. Echter stelt JECFA (2002a) dat het rapport van de onderliggende 2-jaar rattenstudie incompleet was, moeilijk leesbaar was en dat de data niet voldoende in detail werden uitgelegd.

In EFSA (2006) worden de tot dan toe uitgevoerde studies met piperonal weergegeven. Bij de studie van Bar & Griepentrog uit 1967 concluderen ze ook dat het rapport, en specifiek de methode en resultaten sectie, incompleet was.

JECFA (1967, 1968) benoemt de studie als niet reliable, daarom kan de afgeleide ADI van 0 – 2,5 mg/kg lg/dag niet overgenomen worden.

## 4.2 **Toxicologisch profiel**

Hieronder worden per relevant eindpunt de belangrijkste studies uit het registratiedossier (ECHA, 2021) die uitgevoerd zijn na 2008 samengevat. In 2024 heeft het RAC een opinie gepubliceerd met het advies voor een classificatie als Repr. 1B (H360FD). In 2025 heeft het Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) een veiligheidsbeoordeling uitgevoerd voor piperonal (Api et al., 2025), waarbij studies gebruikt zijn uit het registratiedossier.

#### 4.2.1 *Toxiciteit na herhaalde blootstelling*

In een "Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test" (OECD TG 422) werden Wistar Han ratten (10/geslacht/groep) blootgesteld aan 0, 100,

300 en 1000 mg piperonal/kg lg/dag via maagsonde (vehikel polyethyleenglycol). Dieren werden minimaal 8 weken voor de paring blootgesteld, tot en met de dag voor de geplande autopsie. Voor vrouwtjes omvatte dit de variabele tijd tot conceptie, de duur van de zwangerschap en ten minste 13 dagen na de bevalling, tot en met de dag voor de geplande autopsie. Vrouwtjes die niet konden bevallen of hun volledige nest verloren, werden gedurende 95-112 dagen behandeld.

Er werd geen sterfte gezien in alle dosisgroepen. Bij mannetjes in de hoogste dosisgroep werd een significante afname van het lichaamsgewicht gevonden (tot 12%). Bij vrouwtjes werd geen verschil gezien voorafgaand en tijdens paringsperiode.

Een toename van trabeculair bot werd gezien in de 300 mg/kg lg/dag groep (vrouwtjes) en 1000 mg/kg lg/dag groep (mannetjes en vrouwtjes), vooral duidelijk in het dijbeen. Door deze toename leken de ruimtes voor het beenmerg licht verkleind, zonder effect op hematologische parameters. Voor het borstbeen was het bot naast de tussenwervelschijven het meest aangetast. Vanwege de aard en ernst van dit effect werd het bij de hoogste dosis als schadelijk beschouwd, maar niet in de 300 mg/kg lg/dag groep.

Serumniveaus van Thyroxine (T4) waren significant verlaagd bij mannetjes op een dosisafhankelijke manier, echter werd dit als niet schadelijk beschouwd omdat er geen overeenkomstige effecten op de waarden van het schildklierstimulerend hormoon (TSH; *thyroid stimulating hormone*), schildkliergewicht of -histopathologie geobserveerd waren.

Veranderingen in klinisch pathologische parameters werden waargenomen in mannetjes (toename in ALAT<sup>8</sup>, ALP<sup>9</sup>, galzuren en anorganisch fosfaat, afname in cholesterol (HDL<sup>10</sup> en LDL<sup>11</sup>), en aantal bloedplaatjes) en in vrouwtjes (afname in hematocriet en aantal bloedplaatjes, toename in serumglucose) in de hoogste dosisgroep. Echter, bij afwezigheid van anatomische-pathologische bevindingen of functionele stoornissen werden deze als niet schadelijk beschouwd. Een toename van het levergewicht en een verhoogde incidentie van hepatocellulaire hypertrofie werden waargenomen bij mannetjes in de hoogste dosis, maar werden als niet schadelijk beschouwd door het ontbreken van macroscopische veranderingen. Lymfoïde atrofie in de thymus en een verminderd thymusgewicht werd waargenomen bij mannetjes in de hoogste dosis. Door de minimale ernst werden deze ook als niet schadelijk beschouwd. Bij vrouwtjes in de hoogste dosis werd een verhoogde incidentie van cystische epitheliale hyperplasie in de thymus waargenomen.

Op basis van de schadelijke toename van trabeculair bot bij beide geslachten bij 1000 mg/kg lg/dag werd de NOAEL voor algemene toxiciteit na herhaalde blootstelling vastgesteld op 300 mg/kg lg/dag.

#### 4.2.2 Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

In een "Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test" (OECD TG 422)

---

<sup>8</sup> Alanine aminotransferase

<sup>9</sup> Alkalische fosfatase

<sup>10</sup> High-density-lipoproteïne

<sup>11</sup> Low-density-lipoproteïne

werden Wistar Han ratten (10/geslacht/groep) blootgesteld aan 0, 100, 300 en 1000 mg piperonal/kg lg/dag via maagsonde. Zie paragraaf 4.2.1 Toxiciteit na herhaalde blootstelling voor details ten aanzien van de uitvoer van de studie en de algemene toxische effecten zoals waargenomen in deze studie.

Er werden geen toxicologisch relevante veranderingen waargenomen in reproductie- of ontwikkelingsparameters tot en met 300 mg/kg lg/dag. Bij de hoogste dosisgroep werd een verminderd aantal innestelingen (2,3 versus 12,4 in de controlegroep) en een lage vruchtbaarheidsindex (40%) waargenomen. Geen van de paren in deze groep kreeg gezonde pups. Op basis hiervan en de lage vruchtbaarheidsindex bij 1000 mg/kg lg/dag werd de NOAEL voor ontwikkelings- en reproductietoxiciteit vastgesteld op 300 mg/kg lg/dag.

In een ontwikkelingstoxiciteitsstudie (OECD TG 414) werden vrouwtjes Wistar Han ratten (n=22/groep) blootgesteld aan 0, 100, 300 en 1000 mg piperonal/kg lg/dag via maagsonde gedurende dag 6 tot en met dag 20 van de dracht. Pre-implantatieverlies, aantal implantatieplaatsen en aantal corpora lutea waren gelijk tussen de controlegroep en de blootstellingsgroepen. Lichaamsgewicht, voedselconsumptie en het gewicht van de baarmoeder met foetus waren significant verlaagd bij de hoogste dosisgroep. Pilo-erectie en een gebogen houding werden waargenomen bij de meeste vrouwtjes bij de hoogste dosisgroep. Bij 2 vrouwtjes bij de hoogste dosisgroep werd een 100% vroeg resorptiepercentage waargenomen, op basis van de ernst werd dit effect als schadelijk beschouwd. Het gemiddeld aantal pups/nest was verlaagd bij de hoogste dosisgroep. De gemiddelde foetale lichaamsgewichten van zowel mannetjes als vrouwtjes waren significant verlaagd bij de hoogste dosisgroep. De frequentie van foetale morfologische afwijkingen was significant verhoogd bij de hoogste dosisgroep. Deze betroffen wervelanomalie met of zonder bijbehorende ribanomalie, ribanomalie, wervellichaamanomalie, sternoschisis en afwijking van het ribkraakbeen. De incidentie van verschillende ossificatieparameters (verminderde verbening van de schedel, wervellichamen, bogen, schaambeentjes en ribben, niet-vertebrale middenhands- en/of middenvoetsbeentjes en borstbeensegmenten) als ook de incidentie van verwijde urineleiders, gekronkelde urineleiders en afwezige of kleine renale papillen waren verhoogd bij de 300 en 1000 mg/kg lg/dag groepen. Deze veranderingen werden beschouwd als secundair aan het verlaagde foetale gewicht.

Op basis van klinische symptomen, lager lichaamsgewicht en verminderde voedselinname bij de moederdieren bij 1000 mg/kg lg/dag werd de NOAEL voor maternale toxiciteit vastgesteld op 300 mg/kg lg/dag. Op basis van verlaagd foetaal gewicht, skeletafwijkingen en 2 gevallen van 100% implantatieverlies bij 1000 mg/kg lg/dag werd de NOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit vastgesteld op 300 mg/kg lg/dag.

### **4.3 Evaluatie**

JECFA (1967, 1968) heeft voor piperonal een ADI afgeleid van (0-) 2,5 mg/kg lg per dag. Deze ADI is gebaseerd op een NOEL van 250 mg/kg lg/dag (rat, 2 jaar, hoogst geteste dosering zonder specifieke nadelige effecten). De toegepaste AF's zijn niet

gespecificeerd. Deze ADI is in 2002 gehandhaafd (JECFA, 2002ab). Verder heeft EFSA (2008) deze NOAEL van 250 mg/kg lg/dag overgenomen uit JECFA (2002b). Zowel JECFA (2002a) als EFSA (2006) stellen dat de gebruikte studie van Bar & Griepentrog uit 1967 incompleet en niet goed gerapporteerd is. Daarom kan de afgeleide ADI, plus de onderliggende NOAEL, niet overgenomen worden als  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ .

EFSA (2006) geeft een overzicht van alle toxicologische studies die uitgevoerd zijn met piperonal. Voor al deze studies geldt echter dat de NOAEL de hoogst geteste dosering is (omdat er maar één enkele dosis getest is en/of omdat er geen nadelige effecten geobserveerd zijn). Ook heeft EFSA (2006) op alle studies iets aan te merken, onder andere dat sommige studies niet gepubliceerd zijn, een slechte kwaliteit hebben, of dat de rapportage onvolledig is. Daarom kan de validiteit van de studies niet worden beoordeeld. Deze studies zijn dus ook niet geschikt voor het afleiden van een  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ .

Sinds 2008 zijn nieuwe studies beschikbaar gekomen die gebruikt kunnen worden voor het afleiden van een  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ . In 2024 heeft het RAC een opinie gepubliceerd met het advies voor een classificatie als Repr. 1B (H360FD).

Volgens de handleiding moet bij het afleiden van een nieuw  $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ , altijd aandacht gegeven worden aan genotoxiciteit. Uit de beschikbare toxiciteitsstudies blijkt dat de stof niet genotoxisch is en daarom zal een kankerrisicobenadering ook niet uitgevoerd worden.

Piperonal laat toxische effecten zien na herhaalde blootstelling. Op basis van de beschikbare studie blijkt schadelijke toename van trabeculair bot bij mannetjes en vrouwtjes het meest kritische effect te zijn. De hierop afgeleide NOAEL van 300 mg/kg lg/dag kan gebruikt worden voor de afleiding van de  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$  (zie handleiding RIVM). Bij de afleiding van de MTR wordt een totale AF van 200 meegenomen, gebaseerd op allometrische schaling (ASF, AF 4 voor de rat), overige interspecies verschillen (AF 2,5), intraspecies verschillen (AF 10) en correctie blootstellingsduur van semi-chronisch naar chronisch (AF 2). Dit resulteert in een  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$  van 1,5 mg/kg lg/dag.

Piperonal laat ook reproductietoxische effecten zien. Op basis van de beschikbare studies veroorzaakt piperonal effecten op fertiliteit zoals een lage vruchtbaarheidsindex en een verminderd aantal implantatieplaatsen. De stof veroorzaakt ook ontwikkelingstoxische effecten zoals een verlaagd foetaal gewicht en skeletafwijkingen. De PoD voor reproductietoxische effecten, de NOAEL van 300 mg/kg lg/dag, kan gebruikt worden bij de afleiding van de  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$  (zie handleiding RIVM). Bij de afleiding van de MTR wordt een totale AF van 100 meegenomen, gebaseerd op allometrische schaling (ASF, AF 4 voor de rat), overige interspecies verschillen (AF 2,5) en intraspecies verschillen (AF 10). Dit resulteert in een  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$  van 3 mg/kg lg/dag.

Omdat de laagste  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$  gekozen moet worden, kan de waarde afgeleid voor herhaalde blootstellingstoxiciteit van 1,5 mg/kg lg/dag overgenomen als  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ .

Bij de afleiding wordt geen rekening gehouden met eventuele effecten van geur en smaak.

## 5 Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de  $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$  van 1,5 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:

$$i\text{-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{i\text{-MTR}_{\text{oraal}} \times 70 \times 0,2}{2} = 11 \text{ mg/L}$$

## 6 Conclusies

In onderstaande tabel is de geadviseerde indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

*Tabel 5. Geadviseerde indicatieve drinkwaterrichtwaarde*

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Piperonal (120-57-0)	11 mg/L

## 7 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld in het kader van project Bescherming drinkwater en -bronnen, onderdeel Chemische stoffen bij drugsdumpingen en drinkwaterrichtwaarden (M/270101/25/DR) waarin het RIVM in opdracht van het ministerie van IenW indicatieve drinkwaterrichtwaarden afleidt van synthetische drugserelateerde stoffen.

Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). De indicatieve drinkwaterrichtwaarde geldt als een advieswaarde voor het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen. Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

## Referenties

Api, A. M., Bartlett, A., Belsito, D., Botelho, D., Bruze, M., Bryant-Friedrich, A., Burton, G. A., Jr, Cancellieri, M. A., Chon, H., Dagli, M. L., Dekant, W., Deodhar, C., Farrell, K., Fryer, A. D., Jones, L., Joshi, K., Lapczynski, A., Lavelle, M., Lee, I., Moustakas, H., ... Tokura, Y. (2025). RIFM fragrance ingredient safety assessment, piperonal, CAS Registry Number 120-57-0. *Food and chemical toxicology*, 197 Suppl 1, 115143.

ECHA (2021). Registratiedossier Piperonal (CAS: 1205-17-05). Datum laatste update 14-10-2021. Geraadpleegd op 10-08-2025.

EFSA (2006). Opinion of AFC Panel on a request from the Commission related to Flavouring Group Evaluation 20 (FGE.20): Benzyl alcohols, benzaldehydes, a related acetal, benzoic acids, and related esters from chemical group 23 (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2006.296>

EFSA (2008). Flavouring Group Evaluation 52 (FGE.52): Consideration of hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to benzyl alcohols, benzaldehydes, a related acetal, benzoic acids, and related esters evaluated by EFSA in FGE.20 (2005) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000) - Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.637>

JECFA (1967). Summary of JECFA evaluation. Piperonal. <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44aje32.htm>

JECFA (1968). Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents (Eleventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). *FAO Nutrition Meetings Report Series, No. 44, 1968; WHO Technical Report Series, No. 383, 1968.* <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/ec5db8a7-52e4-4228-b1a0-b74f5793f27b/content>

JECFA (2002a). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *WHO Food Additives Series: 48.* IPCS, WHO, Geneva. <https://iris.who.int/handle/10665/42501>

JECFA (2002b). Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *WHO Technical Report Series, no. 909.* Geneva, 5-14 June 2001. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42578/WHO\\_TRS\\_909.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42578/WHO_TRS_909.pdf?sequence=1)

ECHA (2024). Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of piperonal; 1,3-

benzodioxole-5-carbaldehyde. CLH-O-0000007447-67-01/F. Adopted 6 June 2024. <https://echa.europa.eu/documents/10162/5907f63e-4387-149d-40a2-d6813d12018e>

RIVM (2024). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 3. Humane toxiciteit – Toelichting <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

RIVM (2025). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 5. Afleiding van risicogrenzen per compartiment <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

US EPA (2000-2012). EPI Suite (computerprogramma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC)

## Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
ALAT	Alanine aminotransferase
ALP	Alkalische fosfatase
ASF	Allometrische schalingsfactor
CLH	Harmonised classification and labelling
ECHA	European Chemicals Agency
HDL	High-density-lipoproteïne
LDL	Low-density-lipoproteïne
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
Nvt	Niet van toepassing
PoD	Point of Departure
RAC	Comité Risicobeoordeling ( <i>Committee for risk assessment</i> )
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordening EU 1907/2006)
RIFM	Research Institute for Fragrance Materials
ROI	Registry of Intentions
T4	Thyroxine
TSH	Schildklierstimulerend hormoon ( <i>Thyroid stimulating hormone</i> )
UDS	Unscheduled DNA synthesis
US EPA	United States Environmental Protection Agency

## Bijlage 2. Rapportageformulier Piperonal

### 1. TOXICITEIT

#### 1.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-MTR<sub>oraal</sub>

Schema 1: Afleiding van humaan i-MTR (overkoepelend schema)

<b>Stap</b>	<b>Vraag/statement</b>	<b>Resultaat</b>
1	Is/zijn bestaande gezondheidskundige grenswaarde(n) beschikbaar?	Nee → 3
2	Kan een bestaande gezondheidskundige grenswaarde worden overgenomen?	Nvt
3	Zijn er relevante toxiciteitsgegevens beschikbaar (inclusief read-across)?	Ja → 4
4	Bepaal orale i-MTR volgens schema 2. Voor genotoxische carcinogene stoffen bepaald ook i-MTR <sub>KRB</sub> .	Selecteer laagste als humaan i-MTR

Schema 2: Afleiding humaan i-MTR<sub>oraal</sub> uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is PoD beschikbaar/afleidbaar voor kritische effect uit toxicologische dataset van de stof?	Ja → 4
2	Is PoD beschikbaar/afleidbaar voor vergelijkbare stof (read-across)?	Nvt
3	Betreft de stof een (actieve stof) in geneesmiddelen?	Nvt
4	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit een kritische studie met de juiste blootstellingsroute?	Ja → gebruiken
5	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit een kritische studie met de juiste blootstellingsduur?	Nee → $AF_1 = 2$
6	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit toxicologische studies (BMDL(C) of NOAEL(C))?	Ja → $AF_2 = 1$
7	Selecteer intra- en interspecies factor op basis van de diersoort in de kritische studies	$AF_3 = 2,5 \times ASF \text{ (oraal)}^{12}$ = 10 $AF_4 = 10$
8	Zijn afdoende parameters (biochemisch, histopathologisch, hematologisch, urinair) meegenomen?	Ja → $AF_5 = 1$
9	Is er informatie over ontwikkelings- en/of voortplantingstoxiciteit beschikbaar?	Ja → $AF_6 = 1$
10	Is de stof mogelijk genotoxisch op basis van uitgevoerde genotoxiciteitsonderzoek, maar ontbreekt een chronische studie?	Nee → $AF_7 = 1$
11	Bepaal overall AF	$AF_{\text{totaal}} = 2 \times 1 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 200$

<sup>12</sup> rat 4; muis 7; hamster 5; cavia 3; konijn 2,4; aap 2; hond 1,4