



RIVM-VSP advies 14624A00

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl
KvK Utrecht 30276683
T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Opdrachtgegevens

Opdracht	Afleiden indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de stof: Nitrilotriacetaat (NTA; CAS 67-43-6).
Opdrachtgever	Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT)
Projectnummer RIVM	M/450004/18/AA
Datum opdracht	24-08-2018
Datum rapportage	10-10-2018
Auteur(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP), Wim Mennes (RIVM-VPZ),
Datum toetsing	04-10-2018
Status	Definitief

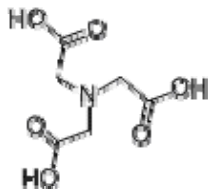
Inhoud

1	Inleiding	3
2	Werkwijze.....	3
3	Resultaten en discussie.....	3
4	Conclusie	5
5	Literatuur	5

1 Inleiding

Voor het beoordelen van een ontheffingsaanvraag voor de inname van oppervlaktewater ten behoeve van de drinkwaterbereiding is door ILT aan RIVM gevraagd om een drinkwaterrichtwaarde af te leiden voor de stof nitrilotriacetaat (NTA) (CAS-nr. 139-13-9).

De structuurformule van NTA:



2 Werkwijze

De standaard methode voor de afleiding van drinkwaterrichtwaarden is op basis van een toxicologische norm voor levenslange blootstelling (TDI) (Toelaatbare Dagelijkse Inname) in mg/kg lg/dag, waarvan een deel wordt gealloceerd aan drinkwater. Dit allocatiepercentage wordt gekozen rekening houdend met de te verwachten mate van blootstelling via andere routes zoals voedsel en het milieu. De selectie of afleiding van een geschikte toxicologische norm voor levenslange blootstelling, die als basis kan dienen voor een ad hoc-richtwaarde voor drinkwater, is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al. 2017).

3 Resultaten en discussie

NTA is een chelerende stof die wordt gebruikt als waterontharder in wasmiddelen en detergents (fosfaatvervanger). Deze toepassing is meestal in de vorm van het trinatriumzout (Na₃NTA) (CAS-nr. 5064-31-3).

Voor NTA is door de WHO (2003) een drinkwaterrichtlijn van 200 µg/L afgeleid. De basis voor die waarde was een chronische NOAEL van 10 mg/kg lg/dag uit een 2-jaarsdiëtproef in ratten uit 1972 met Na₃NTA (Nixon et al. 1972). De WHO leidde op basis van deze NOAEL een TDI af van 10 µg/kg lg/dag door een assessmentfactor van 1000 toe te passen (10 interspecies, 10 intraspecies, extra factor 10 vanwege de carcinogene werking bij hoge doses). In de afleiding werd 50% van de TDI gealloceerd aan drinkwater. Dit percentage werd gekozen omdat blootstelling via andere routes als laag werd ingeschat (WHO 2003).

Recentere beoordelingen van de toxiciteit van NTA zijn die in het draft EU Risk Assessment Report (EU-RAR) uit 2008 (geen definitieve versie beschikbaar) en die door de EU-Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS 2010).

In REACH-kader zijn twee registratiedossiers voor NTA ingediend (voor 2 verschillende tonnagebanden). In deze registratiedossiers worden chronische DNELs voor de algemene bevolking afgeleid van 0,11 en 0,4 mg/kg lg/dag. De eerste DNEL is gebaseerd op een NOAEL van 11 mg/kg lg/dag uit een orale 2-jaarstudie in ratten (niet gerapporteerd welke studie) waarop een assessmentfactor van 100 werd toegepast (4 voor allometrische schaling, 2,5 voor overige interspeciesverschillen in toxicokinetiek, 10 voor intraspecies variatie). De andere DNEL is gebaseerd op een BMDL₁₀ van 4,2 mg/kg lg/dag maar uit de rapportage is niet op te maken hoe deze BMDL₁₀ is afgeleid (voor welk effect, op basis van welk experiment). Voor het trinatriumzout wordt in het REACH registratiedossier een chronische DNEL voor de

algemene bevolking voorgesteld van 0,3 mg/kg lg/dag gebaseerd op een NOAEL uit een carcinogeniteitstudie. De enige gegeven informatie in het REACH-dossier over de afleiding van deze DNEL is dat een overall assessmentfactor van 100 werd gebruikt (testspecies en toedieningsroute onbekend).

NTA is door IARC geclassificeerd als Groep 2B (mogelijk carcinogeen voor de mens) op basis van voldoende bewijs in proefdieren (IARC 1999). Er is geen Europese geharmoniseerde classificatie voor NTA maar wel voor Na₃NTA. Deze stof is in Annex VI van de CLP-richtlijn (Regulation (EC) No 1272/2008) opgenomen met de volgende classificatie: Acute tox 4 H302, Eye irrit. 2 H319, Carc. 2 H351: C ≥ 5 %.

Het kritische effect voor NTA bij langdurige toediening zoals dat naar voren komt uit de proefdiergegevens is niertoxiciteit. In de 2-jaarsdieetstudie in ratten uit 1972 die door de WHO (2003) werd gebruikt voor afleiding van de drinkwaterrichtlijn werden bij 0,15% en 0,5% Na₃NTA in het dieet vanaf 6 maanden nierlesies gezien, die na 24 maanden uitmondten in matige tot ernstige chronische nefritis (=ontsteking van de nieren) en nefrose (= chronische beschadiging nefronen). Bij de laagste geteste concentratie van 0,03% (overeenkomend met 10 mg NTA/kg lg/dag volgens de WHO) was dit effect niet aanwezig. In orale studies uitgevoerd in het kader van het Amerikaanse NTP (NTP 1977) werden NTA, Na₃NTA en/of Na₃NTA.H₂O toegediend in het voer van ratten en muizen. In beide soorten werden bij de hogere of de hoogste geteste doseringen niertumoren gevonden terwijl bij lagere doseringen non-neoplastische nierlesies optraden. De rat bleek gevoeliger voor dit effect dan de muis. Bij de laagste geteste concentratie in ratten van 200 mg Na₃NTA.H₂O/kg (overeenkomend met 9 mg NTA/kg lg/dag) was nog hyperplasie van urinewegen en blaas waarneembaar (NTP 1977; draft EU-RAR 2008). De draft EU-RAR komt voor de niet-carcinogene effecten van NTA tot een overall NOAEL van 92 mg/kg lg/dag. Deze waarde is gebaseerd op uitsluitend de cytotoxische werking in de nieren zoals waargenomen in de rattenstudies. In een verdere kwantitatieve analyse neemt de EU-RAR ook hyperplasie in de nieren mee zoals waargenomen in de NTP-studies en berekent een BMDL₁₀ voor niereffecten (somincidenties voor hyperplasie, dysplasie, tumoren) van 5,7 mg NTA/kg lg/dag. In de EU-RAR 2008 wordt aanbevolen om deze BMDL₁₀ te gebruiken in de risicobeoordeling. De SCCS neemt in haar evaluatie uit 2010 de overall-NOAEL van 92 mg/kg lg/dag uit het EU-RAR over zonder argumentatie waarom de BMDL-analyse uit het EU-RAR die leidde tot een lagere waarde wordt genegeerd (SCCS 2010).

Voor wat betreft de mogelijke genotoxische werking door NTA wordt in het draft EU-RAR geconcludeerd dat de beschikbare in vitro data wijzen op een zwakke potentie voor de inductie van chromosoomafwijkingen maar dat overall (in vitro gecombineerd met in vivo) de data geen bewijs geven voor een mutagene werking door NTA. Voor wat betreft het ontstaansmechanisme van de niertumoren in rat en muis, concludeert het draft EU-RAR dat een indirect mechanisme waarin cytotoxiciteit een belangrijke rol speelt het meest aannemelijk is (concept EU RAR 2008).

NTA heeft net als DTPA (diethyleentriaminepenta-azijnzuur) en EDTA (ethyleendiaminetetraazijnzuur) een chelerende werking maar in de met de stof uitgevoerde toxiciteitstudies vertoonde de stof geen vergelijkbare effecten. Het kritische effect voor NTA verschilde van dat voor DPTA of EDTA. Daarom wordt voor NTA een aparte TDI afgeleid.

Afleiding indicatieve TDI en drinkwaterrichtwaarde

Voor NTA is op basis van de beschikbare toxicologische informatie niertoxiciteit het kritische effect. Voor de afleiding van een indicatieve TDI wordt de chronische BMDL₁₀ voor de niertoxische werking in ratten afkomstig uit het draft EU-RAR gebruikt als uitgangspunt. Op basis van deze BMDL₁₀ van 5,7 mg/kg lg/dag is de indicatieve TDI gelijk aan 0,06 mg/kg lg/dag (afgeronde waarde). Conform de beschreven methode in

RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017) wordt de BMDL₁₀ gedeeld door een totale assessmentfactor van 100 (AF₁ = 10 (interspecies); AF₂ = 10 (intraspecies); AF₃ = 1 (tijdsduur kritische studie), AF₄ = 1 (kwaliteit kritische studie); AF₅ = 1 (beschikbaarheid reproducta); AF₆ = 1 (wel of niet genotoxisch); AF₇ = 1 (beschikbaarheid NOAEL of BMDL).

Op basis van de indicatieve TDI van 0,06 mg/kg lg/dag kan een indicatieve drinkwaterrichtwaarde berekend worden. Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 20% gekozen (default conform de beschreven methode in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al. 2017)). Het hogere allocatiepercentage van de WHO wordt niet overgenomen wegens de voorkomende blootstelling aan NTA via schoonmaakmiddelen en cosmetica (EU-RAR 2008).

Berekening richtwaarde:

$$\frac{i.TDI (= 0,06 \text{ mg.kg lg}^{-1}.\text{dag}^{-1}) * 0,2 * \text{lg} (= 70 \text{ kg})}{\text{consumptie} (= 2 \text{ L.dag}^{-1})} = 0,4 \text{ mg.L}^{-1}$$

4 Conclusie

Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor NTA (nitrilotriacetaat): 0,4 mg/L.

5 Literatuur

ECHA (niet gedateerd) Registratiedossier tonnage 100-1000 tonnes/year
<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/12171>
(Geraadpleegd op 06-09-2018).

ECHA (niet gedateerd) Registratiedossier tonnage 0-10 tonnes/year
<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/11946>
(Geraadpleegd op 06-09-2018).

ECHA (niet gedateerd) Summary of Classification and Labelling.
<https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/104612> (Geraadpleegd op 13-09-2018)

EU RAR (2008) Risk assessment- Trisodium Nitrilotriacetate. Draft of 20.08.2008.
R307_0808_hh_env.doc Draft of 11.03.2008.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_rar_germany_nta_en.pdf/6d1e610-8a5c-4b01-9de8-5593cef6dc42 (Geraadpleegd 13-09-2018).

IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans – Volume 73 (1999) Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances pp. 395-400.
<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono73-19.pdf>
(Geraadpleegd op 13-09-2018).

Nixon G.A. Nixon, E.V. Buehler, R.J. Niewenhuis (1972) Two-year rat feeding study with trisodium nitrilotriacetate and its calcium chelate. Toxicology and Applied Pharmacology Volume 21, Issue 2, February 1972, Pages 244-252 (zoals geciteerd in EU-RAR)

RIVM-VSP advies 14624A00

NTP (1977) Bioassays of nitritotriacetic acid (NTA) and nitritotriacetic acid, trisodium salt, monohydrate (Na₃NTA.H₂O) for possible carcinogenicity- CAS No. 139-13-9 (NTA), CAS No. 18662-53-8 (Na₃NTA.H₂O). Technical report series no. 6. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr006.pdf (Geraadpleegd op 13-09-2018).

SCCS (2010) Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Trisodium nitritotriacetate (NTA). SCCS/139/10.

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.

WHO. 2003. Nitritotriacetic acid in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. http://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/guidelines/chemicals/en/nitritotriaceticacid.pdf (Geraadpleegd op 06-09-2018)