

RIVM-VSP advies 14543A00

BIJLAGE 2

RIVM-VPZ advies 14543A00

Opdrachtgegevens

Opdracht	Afleidende richtwaarden voor drinkwater voor de volgende stoffen: 1. naftaleen-1,3,5-trisulfonaat 2. naftaleen-1,3,6-trisulfonaat 3. naftaleen-1,5-disulfonaat 4. naftaleen-1,7-disulfonaat 5. naftaleen-2,7-disulfonaat 6. <i>cis</i> -4,4-diaminostilbeen-2,2-disulfonaat
Opdrachtgever	Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT)
Projectnummer RIVM	M/450004/18/AA
Datum opdracht	15-01-2018
Datum rapportage	19-03-2018
Auteur(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP)
Toetser(s)	Wim Mennes (RIVM-VPZ)
Datum toetsing	19-03-2018
Acceptatie toetsing	Monique van der Aa
Datum acceptatie	28-03-2018
Status	Definitief

RIVM-VSP advies 14543A00

Inhoud

1	Inleiding	10
2	Werkwijze.....	10
3	Resultaten en discussie.....	10
4	Conclusie	13
5	Literatuur	13

RIVM-VSP advies 14543A00

1 Inleiding

Voor het beoordelen van de inname van oppervlaktewater ten behoeve van de drinkwaterbereiding is door ILT aan het RIVM gevraagd om een richtwaarde voor drinkwater af te leiden voor vijf naftaleensulfonaten en voor *cis*-4,4-diaminostilbeen-2,2-disulfonaat.

2 Werkwijze

De standaard methode voor de afleiding van richtwaarden voor drinkwater maakt gebruik 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 default waarden voor het berekenen van de richtwaarde voor drinkwater zijn: 20% voor de allocatie van de TDI aan drinkwater; 70 kg voor het lichaamsgewicht van een volwassene; en 2 liter per persoon per dag voor de consumptie van drinkwater. De methode voor de afleiding van richtwaarden voor drinkwater wordt beschreven in RIVM rapport 2017-0091 (van der Aa et al. 2017). Volgens deze methode kunnen indicatieve richtwaarden en gedegen richtwaarden worden afgeleid, afhankelijk van de volledigheid van de onderliggende beoordeling van de toxicologische data. Voor een indicatieve richtwaarde kan een bestaande TDI, die is afgeleid door een andere instantie gebruikt worden, of een voorlopige TDI, die door het RIVM ad hoc is afgeleid op basis van de beschikbare toxicologische gegevens (zonder uitputtende beoordeling van alle data). De methode voor de selectie of afleiding van een geschikte TDI die als basis kan dienen voor een indicatieve richtwaarde voor drinkwater is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Zoals het rapport uit 2015 aangeeft is er, als er voor een stof onvoldoende data zijn om een voorlopige TDI af te leiden, nog de mogelijkheid om de TTC (*threshold of toxicological concern*)-benadering toe te passen.

3 Resultaten en discussie

De volgende stoffen zijn aangetroffen in concentraties van maximaal rond 3 µg/L in ruwwater en/of in reinwater:

Stof	CAS-nrs.
naftaleen-1,3,5-trisulfonaat	6654-64-4 (zuur)
naftaleen-1,3,6-trisulfonaat	86-66-8 (zuur), 19437-42-4 (natriumzout), 5182-30-9 (trinatriumzout)
naftaleen-1,5-disulfonaat	81-04-9 (zuur), 1655-29-4 (dinatriumzout)
naftaleen-1,7-disulfonaat	5724-16-3 (zuur)
naftaleen-2,7-disulfonaat	92-41-1 (zuur)
<i>cis</i> -4,4-diaminostilbeen-	81-11-8 (zuur), 7336-20-1 (dinatriumzout)

RIVM-VSP advies 14543A00

2,2-disulfonaat	
-----------------	--

In een notitie door KWR (KIWA Water Research) (KWR 2017) d.d. 20-10-2017 is deze verontreiniging op voorlopige basis beoordeeld. In deze KWR-notitie wordt de beschikbare informatie voor de naftaleensulfonaten samengevat. Op de stof cis-4,4-diaminostilbeen-2,2-disulfonaat wordt niet ingegaan in de KWR-notitie. Voor deze stof zijn diverse orale studies uitgevoerd in het kader van het Amerikaanse National Toxicology Program.

3.1 Naftaleensulfonaten

Zoals KWR aangeeft is de beschikbare toxicologische informatie voor de in de tabel genoemde naftaleensulfonaten zeer beperkt. Alleen voor naftaleen-1,5-disulfonaat zijn er enkele studies uitgevoerd, nl. een orale 42-dagen studie met een screen voor reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit (OECD protocol 422) en een in vitro genotoxiciteitstest in zoogdiercellen (chromosoomaberratietest) (CERI niet gedateerd, JBRC, niet gedateerd). Het RIVM heeft voor de genoemde naftaleensulfonaten geen aanvullende informatie gevonden.

De gevonden naftaleensulfonaten verschillen onderling voor wat betreft het aantal sulfonaatgroepen en de plaats van deze groepen in het molecuul. Naar verwachting leidt dit niet tot grote verschillen in reactiviteit/gedrag. De naftaleensulfonaten zijn goed oplosbaar in water. Met toename van het aantal sulfonaatgroepen aan het molecuul neemt de wateroplosbaarheid toe. Naftaleensulfonaten worden snel uitgescheiden via de nieren en ook hier geldt dat met het toenemen van het aantal sulfonaatgroepen de snelheid van uitscheiding toeneemt. In het algemeen wordt voor de toxicokinetiek van de groep van (aromatische) sulfonaten een snelle uitscheiding verwacht en daardoor een geringe toxiciteit. Concluderend wordt op basis van moleculaire structuur voor de gevonden naftaleensulfonaten een geringe humane toxiciteit verwacht. Dit wordt bevestigd door de gevonden NOAEL van 200 mg/kg bw/day voor naftaleen-1,5-disulfonaat in de uitgevoerde orale 42-dagen studie (OECD protocol 422).

Conform het bovenstaande wordt in de HESS (Hazard Evaluation Support System) van de Japanse overheid voor de categorie van benzeen/naftaleensulfonzuren lage 'repeated dose toxicity' ingeschat. De laagste NOAEL van de in deze groep opgevoerde 13 stoffen is 100 mg/kg lg/dag voor para-tolueensulfonzuur. De overige 12 benzeen/naftaleensulfonzuren in HESS hebben een NOAEL van ≥ 200 mg/kg lg/dag (LOAEL ≥ 300 mg/kg lg/dag). Dit komt goed overeen met de NOAEL van 200 mg/kg lg/dag voor naftaleen-1,5-disulfonaat. In aanvulling hierop geeft de ECHA-database in het registratiedossier voor naftaleen-2-sulfonzuur een subacute NOAEL voor het natriumzout van > 1835 mg/kg lg/dag (de studie liet geen effect zien) en een NOAEL van 1000 mg/kg lg/dag voor het kaliumzout in een 1-generatie reproductiestudie (geen effecten in de studie), (ECHA 2016).

RIVM-VSP advies 14543A00

Vanwege de waarschijnlijke overeenkomst in de toxische werking van de aangetroffen naftaleensulfonaten wordt gekozen voor een gezamenlijke indicatieve richtwaarde. Gezien de sterke aanwijzingen voor een geringe toxische potentie voor deze stoffen zou de TTC een onevenredig strenge benadering zijn. Er wordt gekozen voor een afleiding op basis van de subacute NOAEL van 200 mg/kg lg/dag voor naftaleen-1,5-disulfonaat. In deze studie was hyperplasie van het epitheel van voormaag en maag het enige waargenomen effect (LOAEL 1000 mg/kg lg/dag) (CERI, niet gedateerd). In deze studie werd de stof toegediend met een maagsonde. De inductie van lokale hyperplasie van het epitheel door naftaleen-1,5-disulfonaat is primair een concentratie-gerelateerd effect (in plaats van een dosis-gerelateerd effect). Voor interspecies-extrapolatie van dit effect kan volstaan worden met een factor van 3 (conform REACH-guidance documenten). Het stroomschema 2 in RIVM Rapport 2015-0057 volgend, worden de volgende assessmentfactoren toegepast: interspecies 3, intraspecies 10, extrapolatie van subacuut naar chronisch 6, voor beperkingen van de overalldataset voor naftaleensulfonaten een extra assessmentfactor 10. Dit leidt tot een voorlopige TDI voor de som van naftaleensulfonaten van 0,1 mg/kg lg/dag.

Op basis van de voorlopige TDI van 0,1 mg/kg lg/dag kan een indicatieve richtwaarde voor drinkwater berekend worden. Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 20% gekozen (default).

$$\frac{v.TDI (= 0,1 \text{ mg.kg lg}^{-1}.\text{dag}^{-1}) * 0,2 * \text{lg} (= 70 \text{ kg})}{\text{consumptie} (= 2 \text{ L.dag}^{-1})} = 0,7 \text{ mg.L}^{-1}$$

Deze waarde geldt voor de som van naftaleendisulfonaten en -trisulfonaten.

3.2 Cis-4,4-diaminostilbeen-2,2-disulfonaat

Voor de stof *cis*-4,4-diaminostilbeen-2,2-disulfonaat (CAS-nr. 7336-20-1) zijn in het kader van het Amerikaanse NTP subacute en semichronische orale toxiciteitsstudies uitgevoerd in rat en muis met toediening via het voer. De carcinogeniteit werd onderzocht in een 2-jaarsbioassay in rat en muis (eveneens met toediening via het voer) en de genotoxiciteit in twee *in vitro* studies (Ames-test en een test op SCE's en chromosoomafwijkingen in zoogdiercellen). Waargenomen effecten in de subacute en semichronische studies waren verhoogd voorkomen van sterfte, diarree en chronische ontsteking van het rectum. In de 2-jaarstudies waren de testconcentraties 0, 12500 en 25000 mg/kg voer in ratten en 0, 6250 en 12500 mg/kg voer in muizen. Lichte groeivertraging werd waargenomen in rat en muis bij de hoogste testconcentratie. Tumorincidenties waren niet verhoogd. Het enige andere effect was een geringe verhoging in het voorkomen van ontstekingen in het epitheel van de voormaag en maag in de rat (incidenties 1/100, 6/100 en 8/100). Overall kan uit deze studies een NOAEL van 6250 mg/kg voer in de muis worden afgeleid. Deze test-

RIVM-VSP advies 14543A00

concentratie is equivalent met een dosis van 937 mg/kg lg/dag). De uitgevoerde genotoxiciteitstudies lieten geen effect zien (NTP 1992). Op basis van de chronische NOAEL van 937 mg/kg lg/dag in muizen kan een voorlopige TDI afgeleid worden van 1 mg/kg lg/dag (afgeronde waarde). Het stroomschema 2 in RIVM Rapport 2015-0057 volgend, zijn de volgende assessmentfactoren toegepast: interspecies 10, intraspecies 10, vanwege de beperkingen in de dataset (ontbreken reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek) extra assessmentfactor 10.

Op basis van de voorlopige TDI van 1 mg/kg lg/dag kan een indicatieve richtwaarde voor drinkwater berekend worden. Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 20% gekozen (default).

$$\frac{v.TDI (= 1 \text{ mg.kg lg}^{-1}.\text{dag}^{-1}) * 0,2 * \text{lg} (= 70 \text{ kg})}{\text{consumptie} (= 2 \text{ L.dag}^{-1})} = 7 \text{ mg.L}^{-1}$$

4 Conclusie

Afgeleide indicatieve richtwaarden voor drinkwater:

Naftaleendisulfonaten en -trisulfonaten (som): 0,7 mg/L

cis-4,4-Diaminostilbeen-2,2-disulfonaat: 7 mg/L

5 Literatuur

Aa, NGFM van der et al. (2017) Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. RIVM Rapport 2017-0091

CERI (niet gedateerd) Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of disodium naphthalene-1,5-disulphonate by oral administration in rats. Chemicals Evaluation Research Institute, Oita, Japan. (In het Japans met Engelstalige samenvatting en Engelstalige tabellen met resultaten).

http://www.safe.nite.go.jp/jcheck/detail.action?cno=1655-29-4&mno=4-0468&request_locale=en (Geraadpleegd op 14-03-2018)

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 (2016) Registratiedossier Naphthalene-2-sulphonic acid
<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15068/7/6/2>

RIVM-VSP advies 14543A00

JBRC (niet gedateerd) Data Sheet of In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test(TG473) (pdf). Japan Bioassay Research Center. Japan Industrial Safety and Health Association, Kanagawa, Japan.
http://www.safe.nite.go.jp/jcheck/detail.action?cno=1655-29-4&mno=4-0468&request_locale=en (Geraadpleegd op 14-03-2018)

KWR (2017) Memo Toxiciteit aromatische sulfonaten d.d. 20 oktober 2017. Bijlage 5 bij: Aanwezigheid van aromatische sulfonaten in ruw- en reinwater van OASEN. Memo van de Afdeling Onderzoek aan Oasen – Waterkwaliteitsoverleg d.d. 10 januari 2018.

NTP (1992) NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 4,4'-diamino-2,2'-stilbenedisulfonic acid, disodium salt (CAS no. 7336-20-1) : in F344/N rats and B6C3F₁ mice : (feed studies). Technical report series (National Toxicology Program (U.S.) no. 493.