



RIVM-VSP Advies 14951A00 Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor sulfaminezuur

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/452003/20/FA
Stof	Sulfaminezuur (CAS 5329-14-6)
Datum aanvraag	14-07-2020
Datum rapportage	18-08-2020
Auteur(s)	L. Geraets (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	P. Janssen (RIVM-VSP); J. Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	13-08-2020; 17-08-2020
Status	DEFINITIEF Besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof	2
3.2	Toepassing van de stof.....	3
4	Toxicologische informatie.....	3
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	3
4.2	Evaluatie.....	6
5	Conclusies	7
6	Status van dit advies/disclaimer	7
	Referenties	8
	Bijlage 1. Afkortingen	9

1 Inleiding

ILT heeft het RIVM verzocht om een indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de stof sulfaminezuur.

2 Werkwijze

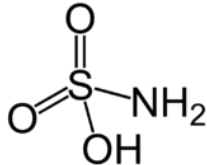
Voor de afleiding van een indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt een gezondheidskundige risicogrens omgerekend naar een concentratie in drinkwater, uitgaande van standaardaannames over het lichaamsgewicht en de dagelijkse inname van drinkwater. Drinkwater mag voor een deel bijdragen aan de totale acceptabele inname. Details zijn te vinden in RIVM rapport 2017-0091, specifieke keuzes voor sulfaminezuur staan toegelicht in hoofdstuk 4.

3 Informatie over de stof

3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit REACH registratie en Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Sulfaminezuur
IUPAC-naam	Sulfaminezuur
Synoniemen	amidosulfonzuur; sulphamidic acid; sulphamic acid
CAS-nummer	5329-14-6
Geharmoniseerde classificatie ¹	Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 4 (H302), Skin Corr. 1B (H314), Skin Corr. 1C (H314), Skin Irrit. 2 (H315), Eye Dam. 1 (H318), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H335), STOT RE 1 (H372)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	-
Molecuulformule	H ₃ NSO ₃
Smiles	NS(=O)(=O)O
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	97,09		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	181.400		

Voor deze stof is een REACH registratiedossier beschikbaar (ECHA, 2020). De humaan toxicologische dataset bevat vooral orale proefdierstudies. Dit betreft acute, subacute en subchronische studies in rat. Daarnaast is zowel de reproductietoxiciteit als de ontwikkelingstoxiciteit na orale blootstelling onderzocht voor deze stof. Ook de mogelijke huid- en oogirritatie, en mutageniteit is onderzocht.

Sulfaminezuur is irriterend voor huid en ogen.

In een studie (uit 2014), welke tot doel had de geschikte dosering te vinden (dose-range finder) voor de hieronder genoemde prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie, werden ratten blootgesteld aan sulfaminezuur via gavage gedurende 14 dagen. Doseringen waren 0, 100, 300 en 1000 mg/kg lg per dag. Op basis van deze studie werd een NOAEL van 300 mg/kg lg per dag afgeleid.

In een subchronische orale toxiciteitsstudie (uit 1987) werden ratten blootgesteld aan sulfaminezuur via het voer gedurende 90 dagen (aangevuld met een herstelperiode van 4 weken). Doseringen waren 0, 5000, 10000 en 20000 ppm in het voer (overeenkomend met 0, 458/499 (male/female) 929/1004 (m/f), 1928/1992 (m/f) mg/kg lg per dag). Bij een dosering van ± 2000 mg/kg lg per dag werden effecten als verlaagd lichaamsgewicht en voerconsumptie en een verlaagde urinedensiteit waargenomen. Daarnaast waren de relatieve orgaangewichten van nieren, milt, testis, bijniere, hypofyse en zaadblaasjes verhoogd. Ook werd er vervetting in de nieren gerapporteerd, welke na een herstelperiode van 4 weken verminderd was. Op basis van deze studie kan een NOAEL van 1000 mg/kg lg per dag afgeleid worden. Deze studie wordt als de best beschreven en uitgevoerde subchronische studie beschouwd.

Daarnaast zijn er orale subchronische studies beschikbaar waarbij ammoniumsulfamaat toegepast is als teststof. Dit betreft:

- een 90-dagen studie (uit 1979) met blootstelling via drinkwater (NOAEL 500 mg *ammoniumsulfamaat*/kg lg per dag, bij de hoogste geteste dosering werden geen effecten gevonden)
- een 105-dagen studie (uit 1943) met blootstelling via het voer; NOAEL 600 mg/kg lg per dag, uitgedrukt als sulfaminezuur; verminderde groei (niet verder gespecificeerd of gekwantificeerd) bij 1500 mg/kg lg/d

De resultaten van deze studies zijn niet in conflict met de NOAEL van 1000 mg/kg lg per dag afgeleid o.b.v. de hierboven genoemde orale 90-dagen studie (uit 1987; rat, voer) met sulfaminezuur.

De reproductietoxiciteit is onderzocht in orale (dieet) 3-generatiestudie (uit 1964) in ratten. In deze studie werd ammoniumsulfamaat toegediend in doseringen van 0, 35 en 50 mg/kg lg per dag. In deze studie werden geen effecten op de reproductie- en ontwikkelingsparameters en tevens geen toxische effecten in de ouderdieren gezien.

In 2019 heeft ECHA de registrant, op basis van REACH, verzocht een uitgebreide een-generatie studie (OECD TG 443; extended one-generation reproduction toxicity study; eogrt) uit te voeren met

sulfaminezuur. De resultaten van deze studie zijn op dit moment nog niet beschikbaar.

De prenatale ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in een orale studie (uit 2014) in ratten. In deze studie werd sulfaminezuur toegediend via gavage in doseringen van 0, 60, 200 en 600 mg/kg lg per dag gedurende dag 6-19 van de dracht. In deze studie werd bij 600 mg/kg lg per dag maternale toxiciteit gevonden (gedragsveranderingen en afname van lichaamsgewicht en voerconsumptie). Bij deze dosering werden tevens effecten op de ontwikkeling gezien. Deze effecten omvatten een verhoogd aantal resorpties, een beperkte verlaging van het foetaal lichaamsgewicht en vertraagde ossificatie (van os ischii, sacrale/caudale vertebrale lichamen, en de metatarsalia). Op basis van deze studie kan een NOAEL (voor zowel maternale toxiciteit als voor effecten op de ontwikkeling) van 200 mg/kg lg per dag afgeleid worden.

De beschikbare data voor genotoxiciteit zijn negatief; dit betreft *in vitro* (diverse bacterietesten; zoogdiercel gen mutatie test; chromosoom aberratie test in humane lymfocyten) en *in vivo* (muis micronucleus test) data.

Sulfaminezuur is niet geëvalueerd door IARC. Voor sulfaminezuur zijn geen carcinogeniteitsdata beschikbaar. Gezien de negatieve resultaten van de genotoxiciteitstesten (in vitro/in vivo) is een genotoxisch carcinogene werking niet te verwachten.

Beschikbare orale gezondheidskundige normen

Door het RIVM zijn voor sulfaminezuur in het verleden geen indicatieve milieukwaliteitsnormen afgeleid.

In het REACH registratiedossier (ECHA, 2020) is een orale *Derived No Effect Level* (DNEL) van 5 mg/kg lg per dag gepresenteerd voor langdurige blootstelling voor de algemene bevolking. Deze waarde is afgeleid door de registrant op basis van een orale NOAEL van 1000 mg/kg lg per dag uit de hierboven besproken subchronische studie met sulfaminezuur (uit 1987; 90 dagen, rat, voer) met een overall assessment factor van 200 (interspecies: 10, intraspecies: 10, blootstellingsduur: 2).

Freeling et al. (2020) hebben een orale TDI afgeleid van 1 mg/kg lg per dag. Ook zij selecteren de orale NOAEL van 1000 mg/kg lg per dag als basis. Zij passen een overall assessment factor van 1000 toe (interspecies: 10, intraspecies: 10, blootstellingsduur: 10).

UBA (2017) heeft een orale TDI afgeleid van 0,5 mg/kg lg per dag. Als basis hebben zij hiervoor de orale NOAEL van 500 mg ammoniumsulfamaat/kg lg per dag gebruikt (90 dagen studie, teststof ammoniumsulfamaat, rat, drinkwater (uit 1979); zoals hierboven ook beschreven). Zij passen een overall assessment factor van 1000 toe (interspecies: 10, intraspecies: 10, blootstellingsduur: 10). Opgemerkt wordt dat hierbij niet gecorrigeerd wordt voor verschil in molecuulgewicht (sulfaminezuur versus ammoniumsulfamaat).

4.2 Evaluatie

Op basis van de in paragraaf 4.1 beschreven (inter)nationale beoordelingen en beschikbare toxiciteitsdata zijn er voor sulfaminezuur twee eindpunten relevant voor de afleiding van een TDI.

1. orale NOAEL van 1000 mg/kg lg per dag uit een orale 90-dagen studie in ratten, gebaseerd op o.a. vervetting van de nieren.
2. orale NOAEL van 200 mg/kg lg per dag uit een prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie in ratten, gebaseerd op o.a. verhoogd aantal resorpties en vertraagde ossificatie.

Ad. 1.

Uitgaande van de orale NOAEL van 1000 mg/kg lg per dag (90 dagen, rat), kan een provisional TDI (pTDI; voorlopige TDI) afgeleid worden door middel van toepassing van een overall assessment factor van 2000. Deze overall assessment factor bestaat uit:

- interspecies: 10
- intraspecies: 10
- blootstellingsduur: 2
- aanvullend wordt een assessment factor van 10 toegepast vanwege de onvolledigheid van de toxicologische database: onder REACH is de uitgevoerde 3-generatiestudie als onvoldoende informatief beoordeeld en is een uitgebreide een-generatie reproductietoxiciteitsstudie (OECD 443; eogrt) gevraagd; deze dient nog gerapporteerd te worden.

Dit resulteert in een pTDI van 0,5 mg/kg lg per dag.

Ad. 2

Uitgaande van de orale NOAEL van 200 mg/kg lg per dag (prenatale ontwikkelingstox, rat), kan een pTDI afgeleid worden door middel van toepassing van een overall assessment factor van 1000. Deze overall assessment factor bestaat uit:

- interspecies: 10
- intraspecies: 10
- aanvullend wordt een assessment factor van 10 toegepast vanwege de onvolledigheid van de toxicologische database (zie hierboven onder 1).

Conform eerdere beoordeling van het Committee for Risk Assessment (RAC) van ECHA, is er bij ontwikkelingstoxiciteit geen correctie nodig voor dagelijkse blootstellingsduur of overall blootstellingsduur.

Dit resulteert in een pTDI van 0,2 mg/kg lg per dag.

De laagste van deze waarden, te weten de pTDI van 0,2 mg/kg lg/dag, wordt gekozen als basis voor de afleiding van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde. In de afleiding wordt een allocatie van 20% van de pTDI aan drinkwater gekozen (default waarde volgens RIVM 2017). De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt als volgt berekend:

_____ = mg.

Opgemerkt wordt dat deze waarde afwijkt van Freeling et al. (2020) en UBA (2017), die een richtwaarde van respectievelijk 6 mg/L en 2 mg/L afgeleid hebben. Freeling et al. (2020) gebruiken, zoals in paragraaf 4.1 beschreven, de orale NOAEL van 1000 mg/kg lg/dag (rat, 90 dagen, voer) als basis, en passen bij de berekening van de TDI een assessmentfactor voor blootstellingsduur van 10 (i.p.v. 2 cf. REACH-guidance (ECHA, 2012)) toe, nemen geen assessmentfactor voor onvolledigheid van de database mee en hanteren, bij de berekening van de uiteindelijke richtwaarde, een lichaamsgewicht van 60 kg. UBA (2017) gebruikt, zoals in paragraaf 4.1 beschreven, de orale NOAEL van 500 mg ammoniumsulfamaat/kg lg per dag (rat, 90 dagen, drinkwater) als basis, en past bij de berekening van de TDI een assessmentfactor voor blootstellingsduur van 10 (i.p.v. 2 cf. REACH-guidance (ECHA, 2012)) toe, neemt geen assessmentfactor voor onvolledigheid van de database mee en hanteert, bij de berekening van de uiteindelijke richtwaarde, een allocatie van 10%.

5 Conclusies

Voor sulfaminezuur (CAS 5329-14-6) wordt een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 1,4 mg/L.

6 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 normstelling water en lucht). Het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat is verantwoordelijk voor het vaststellen van normen.

Referenties

ARW (2017). Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke. Jahresbericht 2017

ECHA (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version: 2.1. November 2012

ECHA (2020). REACH registratiedossier sulfaminezuur. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Last modified 30 July 2020. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14842/>, geraadpleegd 12-08-2020

Freeling F, Scheurer M, Sandholzer A, Armbruster D, Nödler K, Schulz M, Ternes TA, Wick A (2020). Under the radar; Exceptionally high environmental concentrations of the high production volume chemical sulfamic acid in the urban water cycle. Water Research 175; 115706

RIVM (2017). Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. N.G.F.M. van der Aa, R.C. van Leerdam, B.M. van de Ven, P.J.C.M. Janssen, C.E. Smit, J.F.M. Versteegh. RIVM-rapport 2017-0091. RIVM, Bilthoven, Nederland. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0091.pdf>

UBA (2017). Amidosulfonsäure-20171011.

US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). 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
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
IARC	International Agency for Research on Cancer
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
TDI	Tolerable Daily Intake
US EPA	United States Environmental Protection Agency